

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 6 月 21 日 (21.06.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/44214 A1

(51) 国際特許分類:  
C07D 271/10,  
271/06, 413/12, 413/06, 417/12, 417/06, C07K 5/065,  
5/062, A61K 31/4245, 31/4439, 31/498, 31/454, 31/427,  
31/4725, 31/5377, A61P 43/00, 29/00, 37/06, 7/04, 9/00,  
35/00, 31/18, 33/10, 25/18, 25/00, 11/00, 3/14, 5/00, 19/10

丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究  
所内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihisa et al.); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番  
6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/08514

(22) 国際出願日: 2000 年 12 月 1 日 (01.12.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(30) 優先権データ:  
特願平11/344389 1999 年 12 月 3 日 (03.12.1999) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka (JP).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

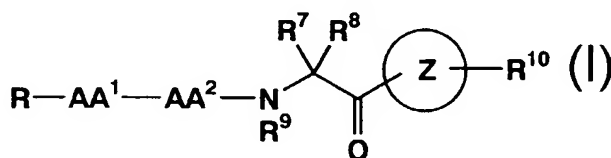
(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大元和之 (OHMOTO, Kazuyuki) [JP/JP], 板垣伊織 (ITAGAKI, Iori) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: OXADIAZOLE DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THESE DERIVATIVES AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: オキサジアゾール誘導体およびその誘導体を有効成分とする薬剤



(57) Abstract: Oxadiazole derivatives represented by general formula (I) and nontoxic salts thereof, wherein R represents hydrogen, alkyl, CycA, etc.; AA<sup>1</sup> represents a single bond, an amino acid residue, etc.; AA<sup>2</sup> represents a single bond, an amino acid residue, etc.; R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> represent each hydrogen, alkyl, etc.; R<sup>9</sup> represents hydrogen or alkyl; and R<sup>10</sup>

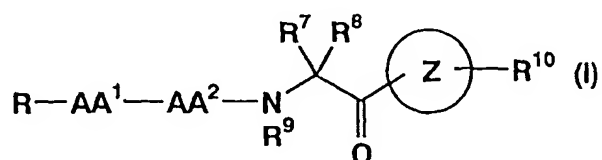
represents hydrogen, alkyl, etc. Because of having a cysteine protease inhibitory activity, the compounds of general formula (I) are useful as preventives and/or remedies for inflammatory diseases, diseases induced by apoptosis, diseases induced in immune response failure, autoimmune diseases, diseases induced by the degradation of biological constituting proteins, shock, circulatory disorder, blood coagulation system disorder, malignant tumor, acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex (ARC), parasitosis, neurodegenerative diseases, lung disorder, bone resorption diseases, endocrine hyperenergia diseases, etc.

[続葉有]



(57) 要約:

一般式 (I)



(式中、Rは水素、アルキル、C y c A等；AA<sup>1</sup>は単結合、アミノ酸残基等；AA<sup>2</sup>は単結合、アミノ酸残基等；R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>は水素、アルキル等；R<sup>9</sup>は水素、アルキル；R<sup>10</sup>は水素、アルキル等)で示されるオキサジアゾール誘導体、およびその非毒性塩。

一般式 (I) の化合物は、システインプロテアーゼ阻害活性を有し、炎症性疾患、アポトーシスによる疾患、免疫応答の異常による疾患、自己免疫性疾患、生体構成蛋白質の分解による疾患、ショック、循環器系異常、血液凝固系の異常、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群 (A I D S) およびA I D S 関連疾患 (A R C)、寄生虫性疾患、神経変性性疾患、肺障害、骨吸収性疾患、内分泌亢進性疾患等の予防および／または治療剤として有用である。

## 明 細 書

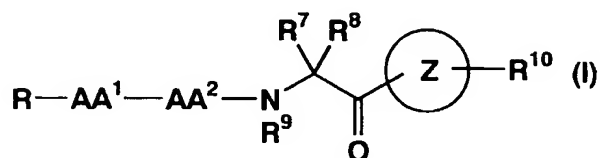
オキサジアゾール誘導体およびその誘導体を有効成分とする薬剤

## 5 技術分野

本発明はオキサジアゾール誘導体に関する。

さらに詳しくは、

## 1) 一般式 (I)



- 10 (式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示されるオキサジアゾール誘導体、およびその非毒性塩、
- 2) それらの製造方法、および
- 3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

## 15 背景技術

- システインプロテアーゼは活性中心にシステイン残基を持ち、これを中心にして蛋白質分解を触媒する酵素群の総称である。動物細胞中にはカテプシンファミリーやカルパイン、カスパーゼー1など、非常に多種類の存在が知られている。システインプロテアーゼは各種の細胞中に広く存在し、前駆蛋白質の活性型への変換（プロセッシング）や不要となった蛋白質の分解処理など、生体維持にとって基本的で不可欠な作用を担っている。現在に至ってもその生理作用に関して盛んに研究されているが、その研究が進展し酵素の特徴が明らかになるに連れ、システインプロテアーゼは実に様々な疾病の原
- 20

因としてもとらえられるようになってきた。

免疫応答の初期段階で重要な役割を果たす抗原提示細胞において、カテプシンS [J. Immunol., 161, 2731 (1998) 参照] やカテプシンL [J. Exp. Med., 183, 1331 (1996) 参照] が主要組織適合抗原クラス-II のプロセッシングを担っていることが明らかとなっている。抗原で惹起した実験的な炎症反応モデルに対してカテプシンS の特異的阻害剤が抑制作用を示した [J. Clin. Invest., 101, 2351 (1998) 参照]。また、リーシュマニア感染免疫反応モデルにおいてカテプシンB 阻害剤が免疫反応を制御し、この作用を介して原虫の増殖を抑制した成績が報告されている [J. Immunol., 161, 2120 (1998) 参照]。インビトロ (in vitro) ではT細胞受容体刺激により誘導されるアポトーシスをカルパイン阻害剤やシステインプロテアーゼ阻害剤E-64 が抑制する成績が得られている [J. Exp. Med., 178, 1693 (1993) 参照]。免疫反応の進行にシステインプロテアーゼの関与は非常に大きいものと考えられる。

カスパーゼ-1 またはそれに類似したシステインプロテアーゼが、アポトーシスを含めた細胞死の機構において重要な位置を占めることが推測されている。そこで、アポトーシスに関与する疾患、例えば、感染症、免疫機能および脳機能の低下または亢進あるいは腫瘍等の予防および／または治療剤として用いることが期待される。アポトーシスに関与する疾患としては後天性免疫不全症候群 (AIDS)、AIDS 関連疾患 (ARC)、成人T細胞白血病、毛様細胞白血病、脊髄症、呼吸器障害、関節症、ブドウ膜炎等のHIV またはHTLV-1 関連疾患やC型肝炎等のウイルス関連疾患、ガン、全身性エリテマトーデスや慢性関節リウマチ等の膠原病、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、突発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、インスリン依存型 (I 型) 糖尿病等の自己免疫疾患、骨髄異形成症候群、周期性血小板減少症、再生不良貧血、突発性血小板減少症、汎発性血管内凝固症 (DIC) 等の血小板減少を伴う各種疾患、



C型、A型、B型、F型等のウイルス性や薬剤性の肝炎および肝硬変の肝疾患、アルツハイマー病、アルツハイマー性老年痴呆症等の痴呆症、脳血管傷害、神経変性疾患、成人呼吸急迫症候群、感染症、前立腺肥大症、子宮筋腫、気管支喘息、動脈硬化症、各腫先天性奇形症、腎炎、老人性白内障、慢性疲労症候群、筋ジストロフィーおよび末梢神経傷害等が挙げられる。

さらに、カスパーゼ-1はインターロイキン- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) の産生を介して様々な炎症性あるいは免疫異常に起因する疾患に関与している。その関与が示されている疾患は多く、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、インスリン依存性 (I型) 糖尿病、自己免疫性甲状腺疾患、感染症、臓器移植による拒絶反応、移植片対宿主病、乾癬、歯周病 [以上、N. Eng. J. Med., 328, 106 (1993) 参照]、脾炎 [J. Interferon Cytokine Res., 17, 113 (1997) 参照]、肝炎 [J. Leuko. Biol., 58, 90 (1995) 参照]、糸球体腎炎 [Kidney Int., 47, 1303 (1995) 参照]、心内膜炎 [Infect. Immun., 64, 1638 (1996) 参照]、心筋炎 [Br. Heart J., 72, 561 (1995) 参照]、全身性エリテマトーデス [Br. J. Rheumatol., 34, 107 (1995) ] や橋本病 [Autoimmunity, 16, 141 (1993) 参照] などの炎症性疾患、自己免疫性疾患が挙げられている。実験的にもリポポリサッカライドとD-ガラクトサミンで惹起した肝傷害モデルにおいてカスパーゼ-1の阻害剤が病態を抑制した成績が報告されており、敗血症や虚血再灌流後、あるいは重度の肝炎においてカスパーゼ阻害剤が効果を示すものと期待されている [Am. J. Respir. Crit. Care Med., 159, 1308 (1999) 参照]。

慢性関節リウマチに関してもシステインプロテアーゼの関与が示されている。この疾患へのIL- $1\beta$ の関与が示されている [Arthritis Rheum., 39, 1092 (1996) 参照] とともに、患者の血清中にカルパスタチン (生体内カルパイン阻害剤) に対する自己抗体が認められ [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 7267 (1995) 参照]、カルパイン活性の上昇が病因につながるとも考えられている。

システインプロテアーゼは生体を構成する様々な蛋白質を分解することに

より病態をもたらすことも知られている。

敗血症慢性期における筋蛋白質の分解[J. Clin. Invest., 97, 1610 (1996) 参照]  
や筋ジストロフィーモデルにおける筋蛋白質の分解[Biochem. J., 288, 643  
(1992) 参照] をカテプシンBが担っているとの報告があると同時に、カルパ  
5 インが筋ジストロフィー患者の筋細胞蛋白を分解する[J. Biol. Chem., 270,  
10909 (1995) 参照] との報告もある。

また、虚血再灌流モデルにおいてカルパインがプロテインキナーゼC- $\beta$   
の分解を介して脳組織の変性をもたらす[J. Neurochem., 72, 2556 (1999) 参照]  
ことや、カテプシンB阻害剤が神経傷害を抑制した[Eur. J. Neurosci., 10, 1723  
10 (1998) 参照] 成績が得られている。

脳虚血モデルにおいてもカルパインによるスペクトリンの分解が神経細胞  
の損傷と機能障害をもたらす[Brain Res., 790, 1(1998) 参照] との知見や、I  
L-1 $\beta$ の受容体拮抗薬が病態を軽減した[Brain Res. Bull., 29, 243 (1992) 参  
照] との報告がある。

15 心筋梗塞モデルにおいても病変局所におけるカテプシンB活性の上昇が確  
認されている[Biochem. Med. Metab. Biol., 45, 6 (1991) 参照]。

虚血性肝臓傷害モデルを用いた実験では、カルパインのタンパク質分解活  
性を介して肝細胞の壊死およびアポトーシスがもたらされる[Gastroenterology,  
116, 168 (1999) 参照] ことが判明した。

20 その他には、カルパインがクリスタリンの分解を介して白内障における角  
膜混濁をもたらす[Biol. Chem., 268, 137 (1993) 参照] との知見や、消化管粘  
膜萎縮モデルの病変局所においてカテプシンB、HおよびLの活性の上昇を  
確認した知見[JPEN. J. Parenter. Enteral. Nutr., 19, 187 (1995) 参照] があり、  
システインプロテアーゼがこれら蛋白質分解に基く疾患の原因であることが  
25 示されている。

ショックによる全身的な臓器、組織異常にもシステインプロテアーゼの関

与が明らかになってきた。

敗血性ショックや全身性炎症反応症候群における  $IL-1\beta$  の関与が示されている [医学のあゆみ, 169, 850 (1994) 参照] ほか、リポポリサッカライドで惹起したエンドトキシンショックモデルにおいて、カルパイン阻害剤がニ  
5 ュークリアファクター  $\kappa B$  の活性化抑制作用を介して循環系の異常、肝臓および脾臓障害、アシドーシスを抑制した [Br. J. Pharmacol., 121, 695 (1997) 参照] 成績が報告されている。

血小板凝集過程におけるカルパインの関与とカルパイン阻害剤による血小板の凝集抑制が報告されている [Am. J. Physiol., 259, C862 (1990) 参照] こと  
10 から、血液凝固の異常にもシステインプロテアーゼ阻害剤が有用であると考えられる。骨髄移植に起因する紫斑病（血小板減少症）患者の血清中においてカルパイン活性が上昇していたことから、実際の病態においてもカルパインが関与していると考えられる [Bone Marrow Transplant., 24, 641 (1999) 参照]。  
また、紫斑病（血小板減少症）の病態初期にみられ、その後の病態進行に重  
15 要であると考えられている血管内皮細胞のアポトーシスをカスパーゼ-1 阻害剤が抑制した [Am. J. Hematol., 59, 279 (1998) 参照] ことから、紫斑病や溶血性尿毒症症候群に対してシステインプロテアーゼ阻害剤が効果を示すものと期待されている。

癌および癌転移の分野でもシステインプロテアーゼとその阻害剤の作用が  
20 検討されている。

脾癌細胞 [Cancer Res., 59, 4551 (1999) 参照] や急性骨髄性白血病細胞 [Clin. Lab. Haematol., 21, 173 (1999) 参照] の増殖がカスパーゼ-1 の阻害剤あるいは受容体拮抗剤で抑制されたことから、腫瘍細胞の増殖過程にカスパーゼ-1 活性が必要であり、これらの癌に対してその阻害剤が有効であると期待さ  
25 れている。また大腸癌細胞転移モデルの癌細胞においてカテプシン B 活性が上昇していた [Clin. Exp. Metastasis, 16, 159 (1998) 参照] ことや、ヒト乳癌細

胞にカテプシンK蛋白の発現が認められ、骨転移との関連性が示されている  
[Cancer Res., 57, 5386 (1997) 参照] こと、ならびにカルパイン阻害剤が細胞  
の遊走を抑制し、カルパイン阻害による癌転移抑制の可能性が示されている  
[J. Biochem., 272, 32719 (1997) 参照] ことから、システインプロテアーゼ阻  
害剤は各種の悪性腫瘍の転移に対しても抑制的に作用するものと考えられる。

A I D S [AIDS, 10, 1349 (1996) 参照] やA I D S 関連疾患 (AIDS Related  
Complex; ARC) [Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz), 41, 147 (1993) 参照] に関  
しては病態の進行に I L - 1 の関与が示されており、A I D S の原病態なら  
びにその合併症に関してもシステインプロテアーゼの阻害は有効な治療法に  
つながると考えられる。

一部の寄生虫には体内にシステインプロテアーゼ活性を有するものがある。  
マラリア原虫の食胞体中のシステインプロテアーゼは虫体の栄養源補給のため  
に必須の酵素であり、その阻害剤により原虫の増殖を抑制した成績が得ら  
れている [Blood, 87, 4448 (1996) 参照] ことから、システインプロテアーゼ  
阻害剤のマラリア症への応用も考えられる。

アルツハイマー型痴呆症では脳にアミロイドと呼ばれる非生理的な蛋白質  
が沈着することが神経機能の異常に深く関わっているとされているが、シス  
테인プロテアーゼはアミロイドの前駆体蛋白を分解してアミロイドを生成  
する活性をもつ。臨床的にも、アルツハイマー型痴呆症患者の脳におけるア  
ミロイド蛋白のプロセッシング活性を持つ酵素がカテプシンBであったこと  
が示されている [Biochem. Biophys. Res. Commun., 177, 377 (1991) 参照] とと  
もに、脳病変部でのカテプシンB蛋白 [Virchows Arch. A. Pathol. Anat.  
Histopathol., 423, 185 (1993) 参照]、カテプシンS蛋白 [Am. J. Pathol., 146, 848  
(1995) 参照]、カルパイン蛋白 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 2628 (1993) 参  
照] の発現、カスパーゼ-1活性の増加 [J. Neuropathol. Exp. Neurol., 58, 582  
(1999) 参照] が確認されている。また、アルツハイマー型痴呆症患者の脳に

蓄積する Paired helical filaments の形成と、この蛋白をリン酸化して安定化するプロテインキナーゼCの生成にカルパインが関与している [J. Neurochem., 66, 1539 (1996) 参照] ことや、 $\beta$ アミロイド蛋白沈着による神経細胞死にカスパーゼが関与する [Exp. Cell Res., 234, 507 (1997) 参照] という知見からも  
5 病態におけるシステインプロテアーゼの関与が示されている。

ハンチントン舞踏病についても、患者の脳でカテプシンH活性の上昇 [J. Neurol. Sci., 131, 65 (1995) 参照] や、カルパイン活性体の比率の上昇 [J. Neurosci., 48, 181 (1997) 参照] が認められており、パーキンソン病についても患者の中脳におけるm-カルパインの発現増加 [Neuroscience, 73, 979  
10 (1996) 参照] と、脳におけるIL-1 $\beta$ 蛋白の発現 [Neurosci. Lett., 202, 17 (1995) 参照] から、システインプロテアーゼのこれら疾患の発生ならびに進行との関連性が推察されている。

その他中枢神経系では、外傷性脳損傷モデルで観察された神経細胞の傷害過程でカルパインによるスペクトリン分解が見られている [J. Neuropathol.  
15 Exp. Neurol., 58, 365 (1999) 参照]。

また、脊髄損傷モデルで神経膠細胞におけるカルパインメッセンジャーRNAの増加と病変部での活性増加が認められ、損傷後のミエリンならびにアクソンの変性にカルパインが関与している可能性が示されている [Brain Res., 816, 375 (1999) 参照]。さらには多発性硬化症の成因にIL-1 $\beta$ の関与が示  
20 されており [Immunol. Today, 14, 260 (1993) 参照]、これらの神経傷害性疾患治療薬としてシステインプロテアーゼ阻害剤が有望であると考えられる。

通常、カテプシンSやカテプシンKはヒト動脈壁には存在しないが、動脈硬化巣に発現していることが確認され、これらが弾性線維の分解活性を有していた [J. Clin. Invest., 102, 576 (1998) 参照] ことや、カルパイン阻害剤とm-  
25 -カルパインのアンチセンスがヒト血管平滑筋細胞の増殖を抑制し、平滑筋増殖へのm-カルパインの関与が示されている [Arterioscler. Thromb. Vasc.

Biol., 18, 493 (1998) 参照] ことから、動脈硬化、経皮経血管冠動脈形成術 (P T C A) 後再狭窄などの血管病変にシステインプロテアーゼ阻害剤が有望であると考えられる。

肝臓においては、胆汁酸が肝細胞を傷害する過程でカテプシンBの活性化  
5 が見られる [J. Clin. Invest., 103, 137 (1999) 参照] ことが報告されており、胆汁鬱滞性肝硬変に対するシステインプロテアーゼ阻害剤の効果が期待される。

肺、呼吸器系においては、カテプシンSが肺胞マクロファージによるエラスチン分解を担っている酵素であることが示され [J. Biol. Chem., 269, 11530 (1994) 参照]、システインプロテアーゼが肺気腫の病因となっている可能性が  
10 ある。また、カスパーゼ-1によるIL-1 $\beta$ の産生を介して肺障害 [J. Clin. Invest., 97, 963 (1996) 参照]、肺線維症 [Cytokine, 5, 57 (1993) 参照]、気管支喘息 [J. Immunol., 149, 3078 (1992) 参照] が引き起こされることも示されている。

骨、軟骨に関する疾患に関してもシステインプロテアーゼの関与が指摘されている。カテプシンKは破骨細胞に特異的に認められ、骨基質の分解活性  
15 をもつ [J. Biol. Chem., 271, 12517 (1996) 参照] ことから、この阻害剤は病的な骨吸収の認められる骨粗鬆症、関節炎、慢性関節リウマチ、変形性関節症、高カルシウム血症、癌腫の骨転移に対して効果を示すことが期待される。また、骨吸収および軟骨分解においてIL-1 $\beta$ の関与が示されており、カスパーゼ-1の阻害剤やIL-1 $\beta$ の受容体拮抗薬が骨吸収や関節炎の病態を  
20 抑制していることから、それぞれ関節炎 [Cytokine, 8, 377 (1996) 参照]、骨粗鬆症 [J. Clin. Invest., 93, 1959 (1994) 参照] に対する効果が期待される。また変形性関節症におけるIL-1 $\beta$ の関与も報告されている [Life Sci., 41, 1187 (1987) 参照]。

システインプロテアーゼは各種ホルモンの産生に関与する。甲状腺上皮細胞株の甲状腺刺激ホルモン刺激によりカテプシンSのメッセンジャーRNA  
25 の上昇を認めた [J. Biol. Chem., 267, 26038 (1992) 参照] ことから、甲状腺機

能亢進症に対してシステインプロテアーゼ阻害剤が効果を示すものと考えられる。

歯周炎患者において歯肉溝液のカテプシンB蛋白量と活性が増加している  
[J. Clin. Periodontol., 25, 34 (1998) 参照] ことから、歯周病におけるシステ  
5 インプロテアーゼの関与も指摘されている。

従って、システインプロテアーゼを阻害活性を有する化合物は、炎症性疾患（歯周病、関節炎、炎症性腸疾患、感染症、膵炎、肝炎、糸球体腎炎、心内膜炎、心筋炎等）、アポトーシスによる疾患（移植片対宿主病、臓器移植による拒絶反応、後天性免疫不全症候群（AIDS）、AIDS関連疾患（ARC）、成人T細胞白血病、毛様細胞白血病、脊髄症、呼吸器障害、関節症、HIVまたはHTLV-1関連疾患（ブドウ膜炎等）、ウイルス関連疾患（C型肝炎等）、ガン、膠原病（全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ等）、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、突発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、自己免疫疾患（インスリン依存型（I型）糖尿病等）、血小板減少を伴う各種疾患（骨髓異形成症候群、周期性血小板減少症、再生不良貧血、突発性血小板減少症、汎発性血管内凝固症（DIC）等）、A型、B型、C型、F型等のウイルス性や薬剤性の肝炎および肝硬変の肝疾患、アルツハイマー病、アルツハイマー性老年痴呆症等の痴呆症、脳血管傷害、神経変性疾患、成人呼吸急迫症候群、感染症、  
15 前立腺肥大症、子宮筋腫、気管支喘息、動脈硬化症、各腫先天性奇形症、腎炎、老人性白内障、慢性疲労症候群、筋ジストロフィー、末梢神経傷害等）、免疫応答の異常による疾患（移植片対宿主病、臓器移植による拒絶反応、アレルギー性疾患（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、花粉症、ハウスダストによる疾患、過敏性肺炎、食物アレルギー等）、乾癬、慢性  
25 関節リウマチ等）、自己免疫性疾患（インスリン依存性（I型）糖尿病、全身性エリテマトーデス、橋本病、多発性硬化症等）、生体構成蛋白質の分解によ

る疾患（筋ジストロフィー、白内障、歯周病、胆汁酸による肝細胞傷害（胆汁鬱滞性肝硬変等）、肺胞弾性線維の分解（肺気腫等）、虚血性疾患（脳虚血、虚血再灌流による脳障害、心筋梗塞、虚血性肝臓障害等）等）、ショック（敗血性ショック、全身性炎症反応症候群、エンドトキシンショック、アシドーシス等）、循環器系異常（動脈硬化症、経皮経血管冠動脈形成術（PTCA）後再狭窄等）、血液凝固系の異常（血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等）、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群（AIDS）およびAIDS関連疾患（ARC）、寄生虫性疾患（マラリア症等）、神経変性性疾患（アルツハイマー型痴呆症、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、多発性硬化症、外傷性脳傷害、外傷性脊髄傷害等）、肺障害（肺線維症等）、骨吸収性疾患（骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、関節炎、変形性関節症、高カルシウム血症、癌腫の骨転移等）、内分泌亢進性疾患（甲状腺機能亢進症等）などの疾患の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。

一方、阻害剤がプロテアーゼの活性を阻害する際に最も重要なのは、プロテアーゼの活性中心のアミノ酸残基と直接相互作用する特別の反応部位である。反応部位周辺の構造は、反応部位のペプチド結合（P1-P1'）を中心に、 $\cdots P3P2P1-P1'P2'P3'\cdots$ と表され、P1部位には、阻害剤が目的とするプロテアーゼの基質特異性にあったアミノ酸残基が存在する。システインプロテアーゼに対する反応部位は、いくつか認められており、例えば、WO99/54317号明細書には、

カルパインI、IIに対するP1部位（ノルバリン、フェニルアラニン等）、  
カルパインIに対するP1部位（アルギニン、リジン、チロシン、バリン等）、  
パパインに対するP1部位（ホモフェニルアラニン、アルギニン等）、  
カテプシンBに対するP1部位（ホモフェニルアラニン、フェニルアラニン、チロシン等）、  
カテプシンSに対するP1部位（バリン、ノルロイシン、フェニルアラニン



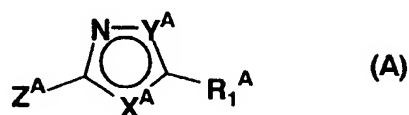
等)、

カテプシンLに対するP 1 部位 (ホモフェニルアラニン、リジン等)、

カテプシンKに対するP 1 部位 (アルギニン、ホモフェニルアラニン、ロイシン等)、

- 5 カスパーゼに対するP 1 部位 (アスパラギン酸) 等が記載されている。

一方、WO98/49190 号明細書には一般式 (A)



- (式中、Z<sup>A</sup> はシステインプロテアーゼに結合する基、X<sup>A</sup> およびY<sup>A</sup> はS、  
O、またはNを表わし、前記Nは1～3個のハロゲン原子によって置換され  
10 ていてもよいアルキル基かアルケニル基、またはN、O、Sから選択される  
1～3個のヘテロ原子を含有してもよく、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ  
基、ハロアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、ジアルキルアミノ基、  
アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ  
基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、アルキルカルボキシアミド基、  
15 アルキルチオ基またはハロアルキルチオ基によって置換されてもよい (C 5  
～C 6) アリール基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基によって  
置換されてもよい; R<sub>1</sub><sup>A</sup> は1～3個のハロゲン原子、水酸基によって置換さ  
れていてもよいアルキル基またはアルケニル基、アルキルアミノ基、ジアル  
キルアミノ基、アルキルジアルキルアミノ基、またはN、O、Sから選択さ  
20 れる1～4個のヘテロ原子を含有していてもよく、ハロゲン原子、シアノ基、  
ニトロ基、ハロアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、ジアルキルアミ  
ノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、ハロアル  
コキシ基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、アルキルカルボキシアミ  
ド基、(C 5～C 6) アリール基、-O- (C 5～C 6) アリール基、アリー

ルカルボキシアミド基、アルキルチオ基またはハロアルキルチオ基によって置換されてもよいシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、(C 5 ~ 1 2) アリール基、(C 5 ~ C 1 2) アリールアルキル基、(C 5 ~ C 1 2) アリールアルケニル基を表わす。少なくともYまたはXのうち1つはNである。)で示される化合物がシステインプロテアーゼ阻害活性を有することが開示されている。

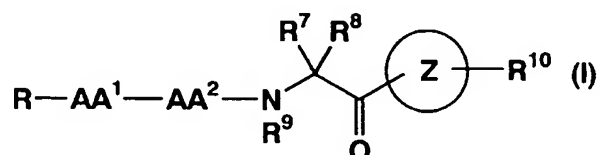
#### 発明の開示

本発明者らは、システインプロテアーゼ阻害活性を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式 (I) で示されるオキサジアゾール誘導体が目的を達成することを見出した。

本発明の一般式 (I) で示されるオキサジアゾール誘導体は、システインプロテアーゼ阻害剤としては全く知られていない化合物である。

本発明は

1) 一般式 (I)



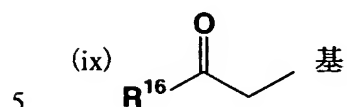
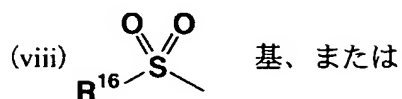
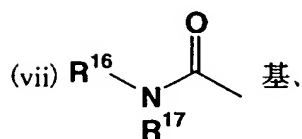
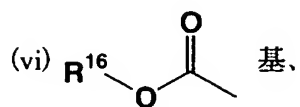
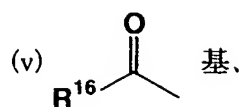
[式中、Rは

(i)水素原子、

(ii)C 1 ~ 8 アルキル基、

(iii)C y c A基、

(iv)ハロゲン原子、C y c A基、ニトロ基、トリフルオロメチル基およびシアノ基から選ばれる基によって置換されたC 1 ~ 8 アルキル基、



を表わし、

C y c Aは単環、二環もしくは三環式のC 3～1 5炭素環、または単環、二環もしくは三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する3～1 5員の複素環を表わし、

10 R<sup>16</sup> は

- (1) C 1～8アルキル基、
- (2) C 2～8アルケニル基、
- (3) C 2～8アルキニル基、
- (4) C y c A基、または

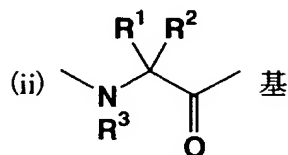
15 (5) ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、シアノ基、C y c A基、NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>基および-NHC(O)-C y c A基  
から選ばれる基によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニ

ル基またはC 2～8アルキニル基を表わし、

$R^{17}$ 、 $R^{18}$ および $R^{19}$ はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アルキル基を表わし、

$AA^1$  は

- 5 (i)単結合、または



(基中、 $R^1$  および $R^2$  は、それぞれ同じかもしくは異なって、

(i)水素原子、

(ii)C 1～8アルキル基、

- 10 (iii)C y c A基、または

(iv)以下の(1)～(8)から選択される1～5個の基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし：

(1)  $-NR^{21}R^{22}$  基、

(2)  $-OR^{23}$  基、

- 15 (3)  $-SR^{24}$  基、

(4)  $-COR^{25}$  基、

(5)  $-NR^{26}CONR^{21}R^{22}$  基、

(6) グアニジノ基、

(7) C y c A基、

- 20 (8)  $-NR^{26}SO_2R^{21}$  基；あるいは

$R^1$  と $R^2$  は一緒になってC 2～8アルキレン基(基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{20}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{21}R^{22}$  基または $-OR^{23}$  基によって置換されていてもよい。)を表

わし、

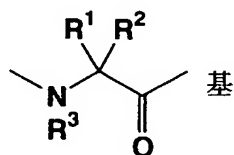
$R^{20}$ は水素原子、C 1～4 アルキル基、 $-COO-$  (C 1～4 アルキル) 基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4 アルキル基を表わし、

- 5  $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$  および $R^{26}$  は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1～4 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4 アルキル基を表わし、 $R^{25}$  はC 1～4 アルキル基、フェニル基、 $-NR^{21}R^{22}$  基 (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、 $-OR^{23}$  基 (基中、 $R^{23}$  は前記と同じ意味を表わす。) またはフェニル基によって置換されたC 1～4 アルキル基を表わし、
- 10

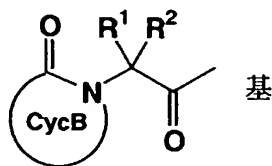
$R^3$  は水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～8 アルキル基を表わすか、あるいは

- $R^3$  は $R^1$  と一緒になって、C 2～6 アルキレン基 (基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{20}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{21}R^{22}$  基または $-OR^{23}$  基によって置換されていてもよい。) を表わす。) を表わすか、あるいは
- 15

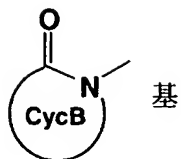
AA' が



を表わすとき、R と一緒になって、



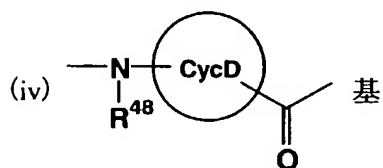
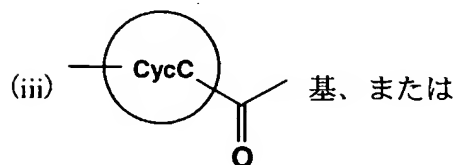
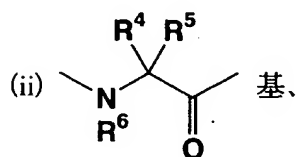
(基中、



は、5～12員の単環もしくは二環式複素環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される基を表わし、

5 AA<sup>2</sup> は

(i)単結合、



10 (基中、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> はそれぞれ同じかもしくは異なって、

(1) 水素原子、

(2) C 1～8アルキル基、

(3) CycA基、または

(4) 以下の(a)～(h)から選ばれる1～5個の基によって置換された

C 1～8 アルキル基を表わし：

- (a)  $-NR^{41}R^{42}$  基、
- (b)  $-OR^{43}$  基、
- (c)  $-SR^{44}$  基、
- 5 (d)  $-COR^{45}$  基、
- (e)  $-NR^{46}CONR^{41}R^{42}$  基、
- (f) グアニジノ基、
- (g) C y c A 基、
- (h)  $-NR^{46}SO_2R^{41}$  基；あるいは

- 10  $R^4$  と  $R^5$  は一緒になって C 2～8 アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または  $-NR^{40}-$  基に置き換わってもよく、該アルキレンは  $-NR^{41}R^{42}$  基または  $-OR^{43}$  基によって置換されていてもよい。）を表わし、

$R^{40}$  は水素原子、C 1～4 アルキル基、 $-COO-$  (C 1～4 アルキル) 基、

- 15 フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1～4 アルキル基を表わし、

$R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、 $R^{43}$ 、 $R^{44}$  および  $R^{46}$  は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1～4 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1～4 アルキル基を表わし、 $R^{45}$  は C 1～4 アルキル基、フェニル

- 20 基、 $-NR^{41}R^{42}$  基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、 $-OR^{43}$  基（基中、 $R^{43}$  は前記と同じ意味を表わす。）またはフェニル基によって置換された C 1～4 アルキル基を表わし、

$R^6$  は水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1～8 アルキル基を表わすか、あるいは

- 25  $R^6$  は  $R^4$  と一緒になって C 2～6 アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または  $-NR^{40}-$  基に置き換わってもよく、該アルキレン

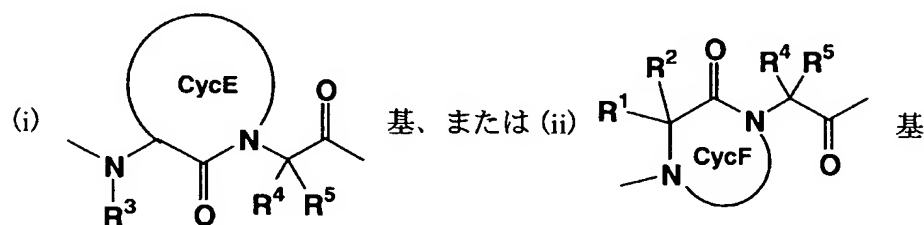
は $-NR^{41}R^{42}$ 基または $-OR^{43}$ 基によって置換されていてもよい。)を表わし、

$R^{48}$ は水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基もしくはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わすか、または $AA^1$ が単結合のとき、

- 5  $R$ と一緒に becoming C 2～6アルキレン基(基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{47}-$ 基(基中、 $R^{47}$ 基は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わす。)に置き換わってもよい。)を表わし、

Cyc Cは3～17員の単環または二環式複素環を表わし、

- Cyc DはC 3～14の単環もしくは二環式炭素環、または3～14員の単  
10 環もしくは二環式複素環を表わす。)を表わすか、あるいは、  
 $AA^2$ は $AA^1$ と一緒に becoming、



(基中、Cyc Eは4～18員の単環または二環式複素環を表わし、

Cyc Fは5～8員の単環式複素環を表わし、

- 15 その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)を表わし、

$R^7$  および  $R^8$  は、それぞれ同じかもしくは異なって、

(i)水素原子、

(ii)C 1～8アルキル基、

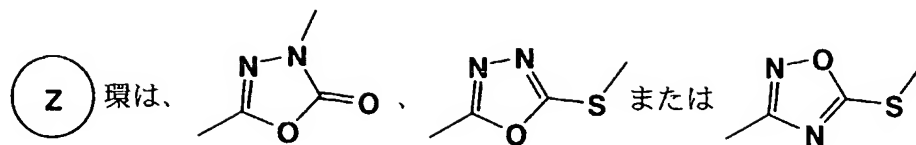
(iii)Cyc A基、または

- 20 (iv)以下の(1)～(8)から選ばれる1～5個の基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし：

(1)  $-NR^{61}R^{62}$  基、



- (2)  $-OR^{63}$  基、
- (3)  $-SR^{64}$  基、
- (4)  $-COR^{65}$  基、
- (5)  $-NR^{66}CONR^{61}R^{62}$  基、
- 5 (6) グアニジノ基、
- (7) C y c A 基、
- (8)  $-NR^{66}SO_2R^{61}$  基；あるいは
- $R^7$  と  $R^8$  は一緒になって C 2 ～ 8 アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または  $-NR^{60}-$  基に置き換わってもよく、該アルキレン
- 10 は  $-NR^{61}R^{62}$  基または  $-OR^{63}$  基によって置換されていてもよい。）を表わし、
- $R^{60}$  は水素原子、C 1 ～ 4 アルキル基、 $-COO-$  (C 1 ～ 4 アルキル) 基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1 ～ 4 アルキル基を表わし、
- 15  $R^{61}$ 、 $R^{62}$ 、 $R^{63}$ 、 $R^{64}$  および  $R^{66}$  は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1 ～ 4 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1 ～ 4 アルキル基を表わし、 $R^{65}$  は C 1 ～ 4 アルキル基、フェニル基、 $-NR^{61}R^{62}$  基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、 $-OR^{63}$  基（基中、 $R^{63}$  は前記と同じ意味を表わす。）またはフェニル基によ
- 20 って置換された C 1 ～ 4 アルキル基を表わし、
- $R^9$  は水素原子、C 1 ～ 8 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1 ～ 8 アルキル基を表わすか、あるいは
- $R^9$  は  $R^7$  と一緒になって C 2 ～ 6 アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または  $-NR^{60}-$  基に置き換わってもよく、該アルキレン
- 25 は  $-NR^{61}R^{62}$  基または  $-OR^{63}$  基によって置換されていてもよい。）を表わし、



を表わし、

$R^{10}$  は

- (i) C 1 ~ 8 アルキル基、
  - 5 (ii) C 2 ~ 8 アルケニル基、
  - (iii) C y c A 基、
  - (iv)  $-COR^{71}$  基、または
  - (v) C y c A 基、グアニジノ基、 $-COR^{71}$  基、 $-NR^{72}R^{73}$  基、 $-OR^{74}$  基、シアノ基および  $-P(O)(OR^{78})_2$  基から選択される 1 ~ 3 個の基
  - 10 によって置換された C 1 ~ 8 アルキル基
  - (基中、 $R^{71}$  は
  - (1) C 1 ~ 4 アルキル基、
  - (2) C 1 ~ 4 アルコキシ基、
  - (3) C y c A 基、
  - 15 (4)  $-O-C y c A$  基、
  - (5)  $-NR^{72}R^{73}$  基、
  - (6) C y c A 基によって置換された C 1 ~ 4 アルキル基、
  - (7) C y c A 基によって置換された C 1 ~ 4 アルコキシ基、または
  - (8) 水酸基
  - 20 を表わし、
- $R^{72}$  および  $R^{73}$  は、それぞれ同じかもしくは異なって水素原子、C 1 ~ 8 アルキル基、C y c A 基、または C y c A 基によって置換された C 1 ~ 8 アルキル基を表わし、
- $R^{74}$  は

- (1) 水素原子、
  - (2) C 1～8アルキル基、
  - (3) C y c A基、
  - (4)  $-SiR^{75}R^{76}R^{77}$  基 (基中、 $R^{75}$ 、 $R^{76}$  および  $R^{77}$  はそれぞれ同じ
  - 5 かもしくは異なって、C 1～8アルキル基、フェニル基またはフェニル基に  
よって置換されたC 1～8アルキル基を表わす。) によって置換されたC 1～  
8アルキル基、または
  - (5) C y c A基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、  
 $R^{78}$ はC 1～8アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換され
  - 10 たC 1～8アルキル基を表わす；
- ただし、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{16}$  基中のC y c A基は、  
それぞれ同じかもしくは異なっているいてもよく、さらにC y c A、C y c B、  
C y c C、C y c D、C y c EおよびC y c Fは、それぞれ独立して1～5  
個の $R^{27}$ 基によって置換されていてもよい；
- 15  $R^{27}$ 基は
  - (1) C 1～8アルキル基、
  - (2) ハロゲン原子、
  - (3)  $-NR^{11}R^{12}$  基、
  - (4)  $-OR^{13}$  基、
  - 20 (5) C 5～10の単環もしくは二環式炭素環、
  - (6) ニトロ基、
  - (7) トリフルオロメチル基、
  - (8) シアノ基、
  - (9) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、
  - 25 (10)  $-SR^{14}$  基、
  - (11)  $-COR^{15}$  基、

- (12) オキソ基、  
(13)  $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$  基、  
(14)  $-\text{OCF}_3$  基、または  
(15) 以下の (a) ~ (m) から選択される 1 ~ 5 個の基によって置換さ  
5 れた C 1 ~ 8 アルキル基：  
(a) ハロゲン原子、  
(b)  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  基、  
(c)  $-\text{OR}^{13}$  基、  
(d) C 5 ~ 10 の単環もしくは二環式炭素環、  
10 (e) ニトロ基、  
(f) トリフルオロメチル基、  
(g) シアノ基、  
(h) 5 ~ 10 員の単環もしくは二環式複素環、  
(j)  $-\text{SR}^{14}$  基、  
15 (k)  $-\text{COR}^{15}$  基、  
(l)  $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$  基、または  
(m)  $-\text{OCF}_3$  基；  
(基中、 $\text{R}^{11}$  および  $\text{R}^{12}$  は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、  
C 1 ~ 4 アルキル基、 $-\text{COO}-$  (C 1 ~ 4 アルキル) 基、フェニル基また  
20 はフェニル基によって置換された C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、  
 $\text{R}^{13}$  および  $\text{R}^{14}$  は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1 ~ 4  
アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1 ~ 4 アル  
キル基を表わし、  
 $\text{R}^{15}$  は C 1 ~ 4 アルキル基、フェニル基、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  基 (基中、すべての  
25 記号は前記と同じ意味を表わす。)、 $-\text{OR}^{13}$  基 (基中、 $\text{R}^{13}$  は前記と同じ意  
味を表わす。) またはフェニル基によって置換された C 1 ~ 4 アルキル基を表

わす。]

で示されるオキサゾール誘導体、またはその非毒性塩、

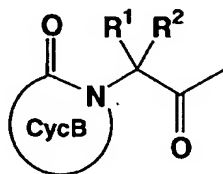
2) それらの製造方法、および

3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

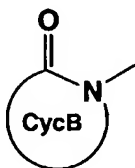
5

発明の詳細な説明

一般式 (I) で示される化合物中、 $AA^1$  と R 基が一緒になって表わす



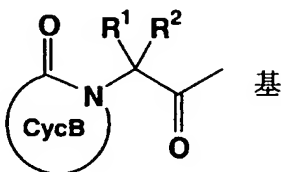
で示される基中、



10

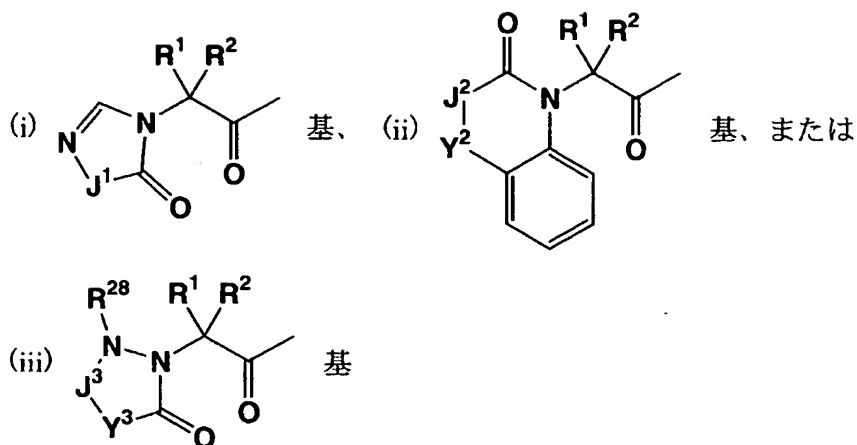
は、1～3個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5～12員の複素環（この複素環は、1～5個の $R^{27}$ 基で置換されていてもよい。）を表わす。

また、



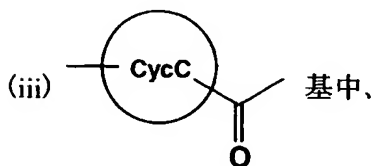
15

は、具体的に表わすと、



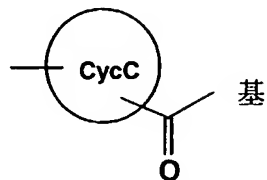
- (基中、J<sup>1</sup> は酸素原子、硫黄原子、-NR<sup>29</sup>-基 (基中、R<sup>29</sup> は水素原子、C 1~4 アルキル基、Cyc A 基または Cyc A 基によって置換された C 1~4 アルキル基を表わす。)、C 1~3 アルキレン基または C 2~3 アルケニレン基を表わし、
- J<sup>2</sup> は単結合または C 1~2 アルキレン基を表わし、
- Y<sup>2</sup> は -N=CH-基、-CH=N-基または C 1~2 アルキレン基を表わし、
- J<sup>3</sup> はカルボニル基または C 1~3 アルキレン基を表わし、
- Y<sup>3</sup> は C 1~3 アルキレン基、酸素原子または -NR<sup>29</sup>-基 (基中、R<sup>29</sup> は
- 10 前記と同じ意味を表わす。) を表わし、
- R<sup>28</sup> は水素原子、C 1~4 アルキル基、Cyc A 基または Cyc A 基によって置換された C 1~4 アルキル基を表わすか、または
- R<sup>28</sup> は R<sup>1</sup> と一緒になって C 2~4 アルキレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わし、それぞれの環は 1~5 個の R<sup>27</sup> 基によって置換さ
- 15 れていてもよい。) である。

一般式 (I) で示される化合物中、AA<sup>2</sup> が表わす



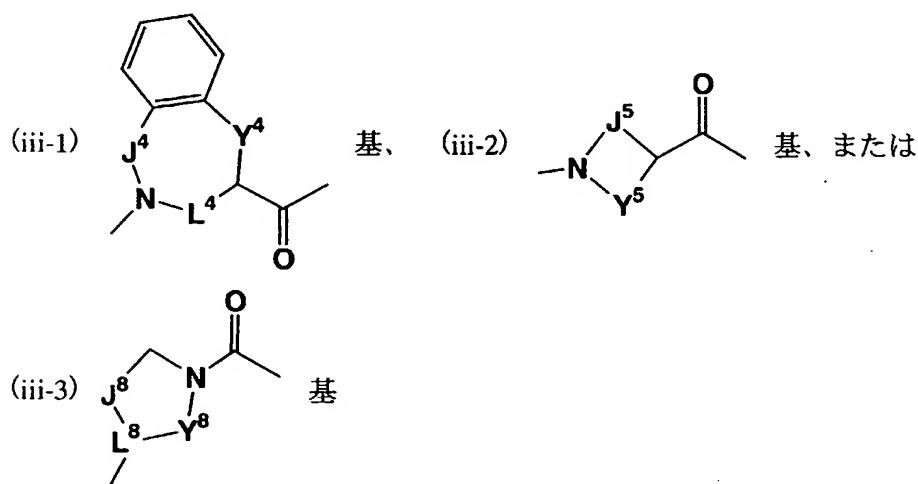
CycCは1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する3～17員の複素環（この複素環は、1～5個の $R^{27}$ 基で置換されていてもよい。）を表わす。

また、



5

は、具体的に表わすと、



（基中、 $J^4$ 、 $Y^4$ 、 $L^4$  はそれぞれ同じかもしくは異なって、単結合またはC 1～3アルキレン基を表わし（ただし、 $J^4$ 、 $Y^4$ 、 $L^4$  が同時に単結合を表わすことはないものとする。）。

10

$J^5$  はC 1～6アルキレン基を表わし、

$Y^5$  は単結合、C 1～3アルキレン基または $-NR^{67}-$ 基（基中、 $R^{67}$  は水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わす。）を表わし、

15  $J^8$  はC 1～5アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子に置き換わっ

てもよい。)を表わし、

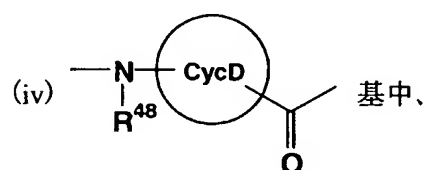
$Y^8$  は単結合またはC 1～4アルキレン基を表わし、

$L^8$  は-N-基または-CH-基を表わし、

その他の記号は前記と同じ意味を表わし、それぞれの環は1～5個の $R^{27}$ 基

5 で置換されていてもよい。)である。

また、 $AA^2$ が表わす

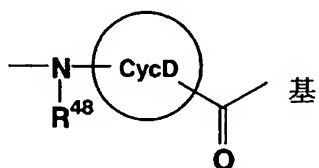


CycDはC 3～14の単環もしくは二環式炭素環、または1～2個の窒素

原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する3～14員

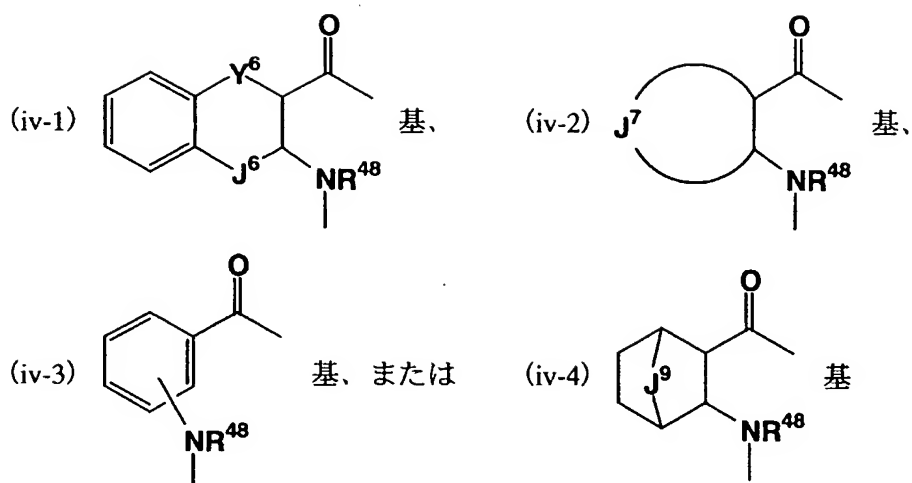
10 の複素環（この炭素環および複素環は、それぞれ1～5個の $R^{27}$ 基で置換されていてもよい。）を表わす。

また、



は、具体的に表わすと、





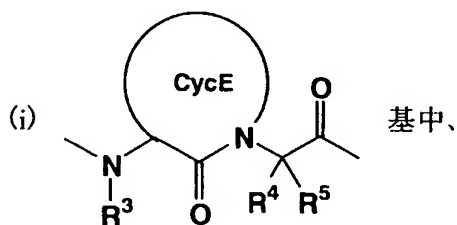
(基中、 $J^6$  および  $Y^6$  は、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合または C 1～3 アルキレン基を表わし (ただし、 $J^6$  および  $Y^6$  が同時に単結合を表わすことはないものとする。)、

- 5  $J^7$  は C 1～6 アルキレン基 (基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または  $-NR^{67}$  - 基 (基中、 $R^{67}$  は前記と同じ意味を表わす。) に置き換わってもよい。) を表わし、

$J^9$  は C 1～3 アルキレン基、酸素原子、硫黄原子または  $-NR^{67}$  - 基 (基中、 $R^{67}$  は前記と同じ意味を表わす。) を表わし、

- 10 その他の記号は前記と同じ意味を表わし、それぞれの環は 1～5 個の  $R^{27}$  基で置換されていてもよい。) である。

一般式 (I) で示される化合物中、 $AA^1$  と  $AA^2$  が一緒になって表わす

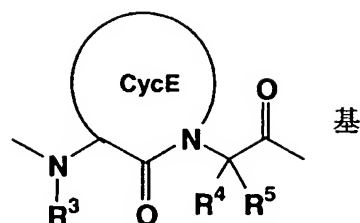


CycE は 1～2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または 1 個の -S

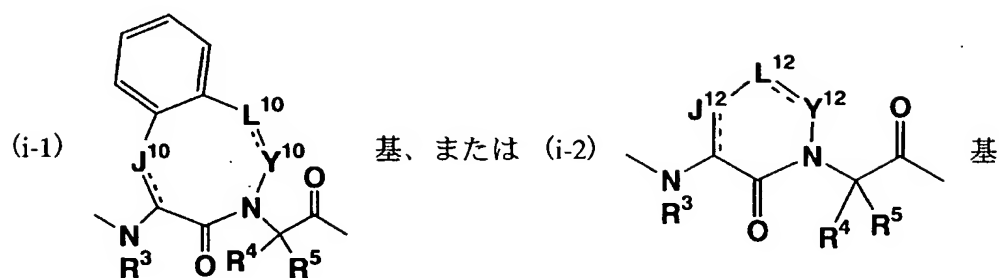
- 15 (O) p- を含有する 4～18 員の複素環 (この複素環は、1～5 個の  $R^{27}$

基で置換されていてもよい。)を表わす。

また、



は、具体的に表わすと、



5

(基中、

=====

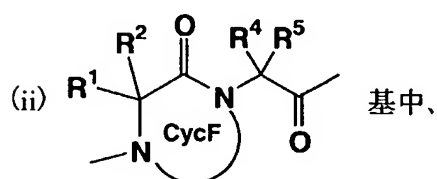
は単結合または二重結合を表わし、

- J<sup>10</sup> および Y<sup>10</sup> は、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合または C 1 ~ 3 アルキレン基を表わし、
- L<sup>10</sup> は単結合、C 1 ~ 3 アルキレン基、-NR<sup>57</sup>-基 (基中、R<sup>57</sup> は水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、-N=基、酸素原子または-S(O)<sub>p</sub>-基 (基中、p は 0 または 1 ~ 2 の整数を表わす。)を表わし、
- J<sup>12</sup> および Y<sup>12</sup> は、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合または C 1 ~ 3 アルキレン基を表わし、

15

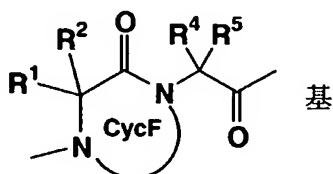
- $L^{1,2}$ はC 1～3アルキレン基、 $-NR^{5,7}-$ 基（基中、 $R^{5,7}$ は前記と同じ意味を表わす。）、 $-N=$ 基、 $=N-$ 基、酸素原子または $-S(O)_p-$ 基（基中、 $p$ は前記と同じ意味を表わす。）を表わし、  
 その他の記号は前記と同じ意味を表わし、それぞれの環は1～5個の $R^{2,7}$ 基  
 5 で置換されていてもよい。）である。

また、 $AA^1$ と $AA^2$ が一緒になって表わす



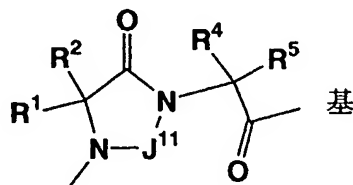
CycFは2個の窒素原子を含有する5～8員の複素環を表わす。

また、



10

は、具体的に表わすと、



- （基中、 $J^{11}$ はカルボニル基またはC 2～4アルキレン基を表わし、その他の  
 の記号は前記と同じ意味を表わし、基中の環は1～5個の $R^{2,7}$ 基で置換され  
 15 ていてもよい。）である。

本明細書中で用いるC 1～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、

ブチル基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書中で用いるC 1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体を意味する。

- 5 本明細書中で用いるC 2～8アルケニル基とは、1～3個の二重結合を有するエチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体を意味する。例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル、オクタジエニル基等が挙げられる。

- 本明細書中で用いるC 2～8アルキニル基とは、1～3個の三重結合を有するエチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体を意味する。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基等が挙げられる。
- 10

- 本明細書中で用いるフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基とは、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル基およびその異性体を意味する。
- 15

本明細書中で用いるC 1～2アルキレン基とは、メチレン、エチレン基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書中で用いるC 1～3アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

- 20 本明細書中で用いるC 1～4アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書中で用いるC 1～5アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

- 25 本明細書中で用いるC 1～6アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこ

これらの異性体を意味する。

本明細書中で用いるC 2～4アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

- 5 本明細書中で用いるC 2～6アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書中で用いるC 2～8アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

- 10 本明細書中で用いる炭素原子の一つが酸素原子、硫黄原子、 $-NR^{20}$ -基、 $-NR^{40}$ -基または $-NR^{60}$ -基に置き換わってもよいC 2～6アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体中の1個の炭素原子が、酸素原子、硫黄原子、 $-NR^{20}$ -基、 $-NR^{40}$ -基または $-NR^{60}$ -基と置き換わった基、
- 15 例えば、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 等が挙げられる。

- 20 本明細書中で用いる炭素原子の一つが酸素原子、硫黄原子、 $-NR^{20}$ -基、 $-NR^{40}$ -基または $-NR^{60}$ -基に置き換わってもよいC 2～8アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびこれらの異性体中の1個の炭素原子が、酸素原子、硫黄原子または $-NR^{20}$ -基、 $-NR^{40}$ -基
- 25 または $-NR^{60}$ -基と置き換わった基、例えば、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-C$

$\text{H}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}$   
 $\text{H}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}$   
 $\text{H}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 等が挙げられる。

- 本明細書中で用いるC 2～3アルケニレン基とは、ビニレンおよびアリレン基およびその異性体を意味する。

本明細書中で用いるハロゲン原子とは、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

- 本明細書中で用いる単環もしくは二環式のC 5～10の炭素環とは、単環もしくは二環式のC 5～10の炭素環アリール、またはその一部もしくは全部が飽和したものが含まれる。例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロインデン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロアズレン、アダマンチル環等が挙げられる。

- 本明細書中で用いる単環、二環もしくは三環式のC 3～15炭素環とは、単環、二環もしくは三環式のC 3～15炭素環アリール、またはその一部もしくは全部が飽和したものが含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、フルオレン、フェナントレン、アントラセン、アセナフチレン、ビフェニレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロインデン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロアズレン、パーヒドロフルオレン、パーヒドロフェナントレイン、パーヒドロアントラセン、パーヒドロアセナフチレン、パーヒドロビフェニレン、アダマンチル環等が挙げられる。

本明細書中で用いる単環もしくは二環式の1～4個の窒素原子、1個の酸

素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～10員の複素環とは、単環もしくは二環式の1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～10員の複素環アリール、またはその一部もしくは全部飽和したものが含まれる。

- 5 前記した単環もしくは二環式の1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～10員の複素環アリールとは、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チアイン（チオピラン）、チエピン、
- 10 オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサアジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソキノ
- 15 リン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール環等が挙げられる。

- 前記した単環もしくは二環式の1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～10員の複素環アリールの一部もしくは全部飽和したものとしては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、
- 20 イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒ
- 25 ドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、オキサゾリ

- ン (ジヒドロオキサゾール)、オキサゾリジン (テトラヒドロオキサゾール)、  
ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、オキサジアゾ  
リン (ジヒドロオキサジアゾール)、オキサジアゾリジン (テトラヒドロオキ  
5 ヒドロチアゾール)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、  
モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベン  
ゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒド  
ロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフ  
10 ェン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、  
ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テト  
ラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒ  
ドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラ  
ヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラ  
15 ヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テ  
トラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、  
テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テ  
トラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾー  
ル、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒド  
20 ロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミ  
ダゾール等が挙げられる。

- 本明細書中で用いる単環、二環もしくは三環式の1～4個の窒素原子、1  
～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する3～15員の複  
素環とは、単環、二環もしくは三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸  
素原子および/または1個の硫黄原子を含有する3～15員の複素環アリー  
25 ル、またはその一部もしくは全部飽和したものが含まれる。

前記した単環、二環もしくは三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸



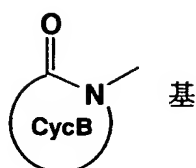
- 素原子および／または1個の硫黄原子を含有する3～15員の複素環アリアルとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフエン、チアイン
- 5 (チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサアジン、オキサジアジン、オキサアゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、
- 10 キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、カルバゾール、アクリジン環等が挙げられる。

- 前記した単環、二環もしくは三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環アリアルの一部もしくは全部飽和したものとしては、アジリジン、オキシラン、アゼチジン、オキセタン、チイラン、チエタン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テ
- 20 トラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチアイン (ジヒドロチオピラン)、テトラヒドロチアイン (テトラヒドロチオピラン)、オキサゾリン (ジヒドロオキサゾール)、オキサゾリジン (テトラヒドロオキサゾール)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、オキサ
- 25 サジアゾリン (ジヒドロオキサジアゾール)、オキサジアゾリジン (テトラヒ

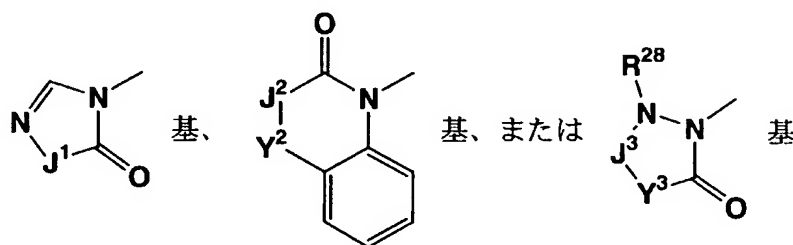
- ドロオキサジアゾール)、チアゾリン (ジヒドロチアゾール)、チアゾリジン (テトラヒドロチアゾール)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、
- 5 パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、
- 10 テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、インドロオキサゼピン、インドロテトラヒドロオキサゼピン、インドロオキサジアゼピン、インドロテトラヒドロオキサジアゼピン、インドロチアゼピン、インドロテトラヒドロチアゼピン、インドロチアジアゼピン、インドロテトラヒドロチアジアゼピン、インドロアゼピン、インドロテトラヒドロアゼピン、インドロジアゼピン、インドロテトラヒドロジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カンファー、イミダ
- 25 ゾチアゾール、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒ

ドロアクリジン、ジオキソラン、ジオキサン、ジオキサジン環等が挙げられる。

本明細書中の



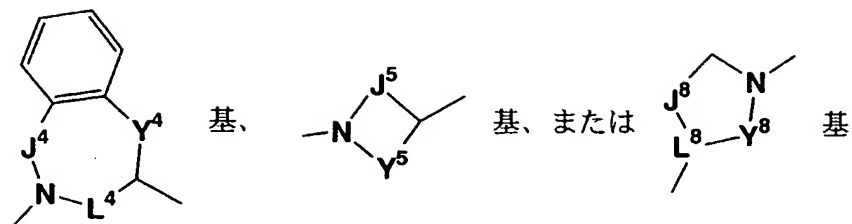
- 5 が表わす 1～3 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含有する 5～12 員の複素環とは、例えば



で表わされる環である。

- より具体的には、2-オキソ-1, 3, 4-トリアゾリン、5-オキソ-  
 10 1, 2, 4-オキサジアゾリン、5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾリン、  
 4-オキソイミダゾリン、3, 4-ジヒドロ-4-オキソピリミジン、3,  
 4, 5, 6-テトラヒドロ-4-オキソピリミジン、2-オキソインドリン、  
 2-オキソ-テトラヒドロキノリン、1, 2-ジヒドロ-2-オキソキナゾ  
 リン、1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン、3-オキソピラゾリジ  
 15 ン、パーヒドロ-3-オキソピリダジン、2-オキソ-1, 3, 4-オキサ  
 ジアゾリジン、パーヒドロ-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアジン等が  
 挙げられる。

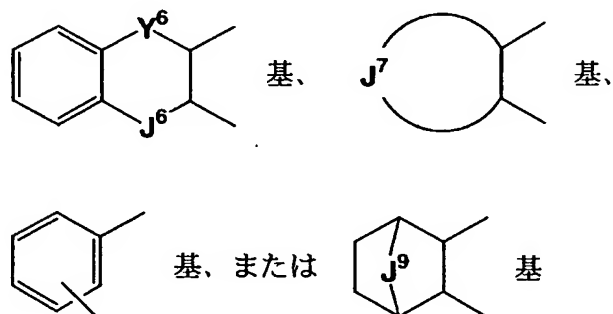
本明細書中の Cyc C が表わす 1～2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含有する 3～17 員の複素環とは、例えば、



で表わされる環である。

より具体的には、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、  
 5 ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、チアゾリジン、  
 インドリン、イソインドリン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリンが挙げられる。

本明細書中の Cyc D が表わす C 3 ~ 14 の単環もしくは二環式炭素環、  
 または 1 ~ 2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子  
 を含有する 3 ~ 14 員の複素環とは、例えば、

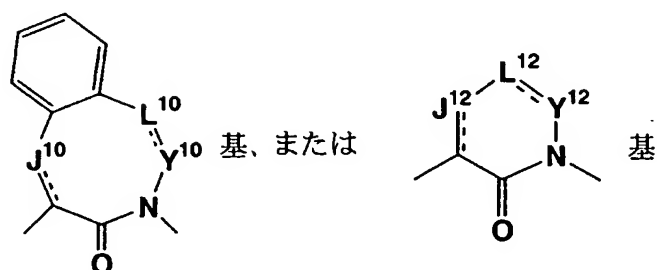


10

で表わされる環である。

より具体的には、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、ベンゼン、  
 イندان、テトラヒドロナフタレン、オキサラン、オキサン、チオラン、  
 15 チアン、ピロリジン、ピペリジン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、  
 ビシクロ [2. 2. 2] オクタン、7-アザビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、  
 7-オキソビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、7-チアビスクロ [2. 2. 1] ヘプタンが挙げられる。

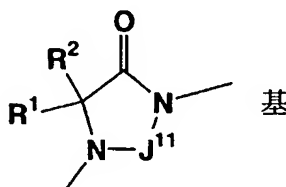
本明細書中のC y c Eが表わす1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の－S（O）p－を含有する4～18員の複素環とは、例えば、



5 で表わされる環である。

より具体的には、2-オキソピロリジン、2-オキソピペリジン、2-オキソパーヒドロアゼピン、2-オキソピペラジン、3-オキソモルホリン、1,1-ジオキソ-3-イソチアゾリジン、1,1-ジオキソ-3-イソチアジン、4-オキソジアゼピン、2-オキソインドリン、2-オキソテトラヒドロキノリン、1,1-ジオキソ-3-ベンズイソチアゾリジン、1,1-ジオキソ-3-ベンズイソチアジンが挙げられる。

本明細書中のC y c Fが表わす2個の窒素原子を含有する5～8員の複素環とは、例えば、



15 で表わされる環である。

より具体的には、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>で置換されている2,4-ジオキソイミダゾリジン、2-オキソピペラジン、2-オキソパーヒドロジアゼピンが挙げられる。

本発明において、記号



は当業者にとって明らかなように、特に断わらない限り紙面の手前 ( $\beta$  位) に結合していることを表わし、記号



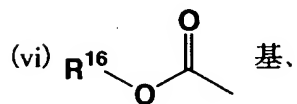
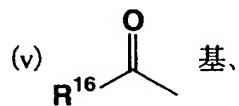
5

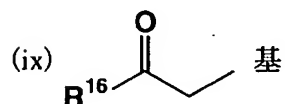
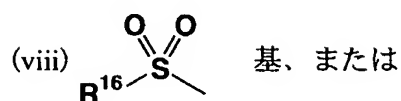
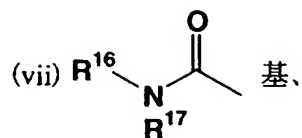
は、特に断わらない限り紙面の向こう側 ( $\alpha$  位) に結合していることを表わし、記号



は、 $\beta$  位および  $\alpha$  位に結合している化合物の混合物であることを表わす。

- 10 一般式 (I) 中、R が表わすすべての基は好ましいが、より好ましくは、
- (i) 水素原子、
  - (ii) C 1 ~ 8 アルキル基、
  - (iii) C y c A 基、
  - (iv) C y c A およびニトロ基から選ばれる基によって置換された C 1 ~ 8 アルキル基、
- 15





- であり、さらに好ましくはC 1～8アルキル基またはC y c Aもしくはニトロ基から選ばれる基によって置換されたC 1～8アルキル基である。
- $R^{16}$  が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは
- [ I ] (1) C 1～8アルキル基、
- (2) C 2～8アルケニル基、
- (3) C 2～8アルキニル基、
- 10 (4) C y c A基、または
- (5) C y c A基および-NHC (O) -C y c A基から選択される基によって置換されたC 1～8アルキル基、
- (6) C y c A基によって置換されたC 2～8アルケニル基、または
- (7) C y c A基によって置換されたC 2～8アルキニル基であり、
- 15 基中のC y c Aは1～5個の $R^{27a}$ 基によって置換されていてもよく、 $R^{27a}$ 基は、(1) C 1～8アルキル基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> 基、
- (4) -OR<sup>13</sup> 基、
- 20 (5) フェニル基、
- (6) ニトロ基、

- (7) トリフルオロメチル基、  
 (8) シアノ基、  
 (9) テトラゾール基、  
 (10)  $-SR^{14}$  基、  
 5 (11)  $-COR^{15}$  基、  
 (12) オキソ基、または  
 (13) 以下の (a) ~ (k) から選択される 1 ~ 5 個の基によって置換された C 1 ~ 8 アルキル基であるか：(a) ハロゲン原子、(b)  $-NR^{11}R^{12}$  基、(c)  $-OR^{13}$  基、(d) フェニル基、(e) ニトロ基、(f) トリフルオ  
 10 ロメチル基、(g) シアノ基、(h) テトラゾール基、(j)  $-SR^{14}$  基、(k)  $-COR^{15}$  基、または  
 [II] (a) ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基および  $NR^{18}R^{19}$  基から選択される基によって置換された C 1 ~ 8 アルキル基、  
 C 2 ~ 8 アルケニル基または C 2 ~ 8 アルキニル基、または  
 15 (b) (1) 1 ~ 5 個の置換基  $R^{27}$  を有する Cyc A 基、または  
 (2) 1 ~ 5 個の置換基  $R^{27}$  を有する Cyc A 基で置換されている C 1 ~ 8 アルキル基、C 2 ~ 8 アルケニル基または C 2 ~ 8 アルキニル基  
 (ただし (1)、(2) 中の  $R^{27}$  基のうち少なくとも 1 個は、  
 (i) C 5 ~ 10 の単環もしくは二環式炭素環、  
 20 (ii) 5 ~ 10 員の単環もしくは二環式複素環、  
 (iii)  $-SO_2R^{15}$  基、(iv)  $-OCF_3$  基、および  
 (v) (a) ハロゲン原子、(b)  $-NR^{11}R^{12}$  基、(c)  $-OR^{13}$  基、(d) C 5 ~ 10 の単環もしくは二環式炭素環、(e) ニトロ基、(f) トリフルオロ  
 メチル基、(g) シアノ基、(h) 5 ~ 10 員の単環もしくは二環式複素環、  
 25 (j)  $-SR^{14}$  基、(k)  $-COR^{15}$  基、(l)  $-SO_2R^{15}$  基および (m)  $-OCF_3$  基から選択される 1 ~ 5 個の基によって置換された C 1 ~ 8 アル



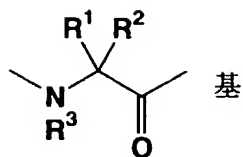
キル基（ただし、少なくとも1個はC 5～10の単環もしくは二環式炭素環、5～10員の単環もしくは二環式複素環、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 基および $-\text{OCF}_3$ 基から選択される基である。）から選択される基である。）である。

さらに好ましくは

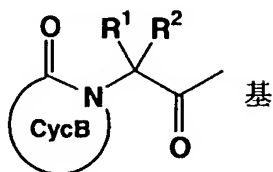
- 5 [I] (1) C 1～8アルキル基、
  - (2) C 2～8アルケニル基、
  - (3) C 2～8アルキニル基、
  - (4) Cyc A基、または
  - (5) Cyc A基および $-\text{NHC}(\text{O})-\text{Cyc A}$ 基から選択される基によ
- 10 って置換されたC 1～8アルキル基、
  - (6) Cyc A基によって置換されたC 2～8アルケニル基、または
  - (7) Cyc A基によって置換されたC 2～8アルキニル基であり、
 基中のCyc Aは1～5個の $\text{R}^{27}$ 基によって置換されていてもよい単環もしくは二環式のC 5～10の炭素環アリールまたはその一部もしくは全部が
- 15 飽和した環、または単環もしくは二環式の1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～10員の複素環アリールまたはその一部もしくは全部が飽和した環であるか、または
  - [II] (a) ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基および $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 基から選択される基によって置換されたC 1～8アルキル基、
- 20 C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基、または
  - (b) (1) 1～5個の置換基 $\text{R}^{27}$ を有するCyc A基、または
  - (2) 1～5個の置換基 $\text{R}^{27}$ を有するCyc A基で置換されているC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基
 （ただし（1）、（2）中の $\text{R}^{27}$ 基のうち少なくとも1個は、
- 25 (i) C 5～10の単環もしくは二環式炭素環、
  - (ii) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、

- (iii)  $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$  基、(iv)  $-\text{OCF}_3$  基、および
- (v) (a) ハロゲン原子、(b)  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  基、(c)  $-\text{OR}^{13}$  基、(d) C 5 ~ 10 の単環もしくは二環式炭素環、(e) ニトロ基、(f) トリフルオロメチル基、(g) シアノ基、(h) 5 ~ 10 員の単環もしくは二環式複素環、
- 5 (j)  $-\text{SR}^{14}$  基、(k)  $-\text{COR}^{15}$  基、(l)  $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$  基および (m)  $-\text{OCF}_3$  基から選択される 1 ~ 5 個の基によって置換された C 1 ~ 8 アルキル基 (ただし、少なくとも 1 個は C 5 ~ 10 の単環もしくは二環式炭素環、5 ~ 10 員の単環もしくは二環式複素環、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$  基または  $-\text{OCF}_3$  基から選択される基である。) から選択される基である。) であり、
- 10 基中の Cyc A 基は単環もしくは二環式の C 5 ~ 10 の炭素環アリールまたはその一部もしくは全部が飽和した環、または単環もしくは二環式の 1 ~ 2 個の窒素原子、1 ~ 2 個の酸素原子および/または 1 個の硫黄原子を含有する 5 ~ 10 員の複素環アリールまたはその一部もしくは全部が飽和した環である。
- 15 特に好ましくは、[I] (1) C 1 ~ 4 アルキル基、(2) C 2 ~ 4 アルケニル基、(3) C 2 ~ 4 アルキニル基、(4) Cyc A 基、または (5) Cyc A 基によって置換された C 1 ~ 4 アルキル基、C 2 ~ 4 アルケニル基もしくは C 2 ~ 4 アルキニル基であり、基中の Cyc A は 1 ~ 5 個の  $\text{R}^{27a}$  基によって置換されていてもよいシクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ナフ
- 20 タレン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロール、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾオキサジアゾール、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロキノキ
- 25 サリンが特に好ましい環であり、または
- [II] (a) ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基およ

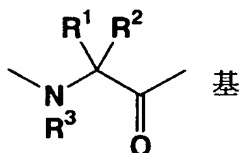
- び  $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$  基から選択される基によって置換された C 1～8 アルキル基、  
C 2～8 アルケニル基または C 2～8 アルキニル基、または
- (b) (1) 1～5 個の置換基  $\text{R}^{27}$  を有する Cyc A 基、または  
(2) 1～5 個の置換基  $\text{R}^{27}$  を有する Cyc A 基で置換されている C 1～8
- 5 アルキル基、C 2～8 アルケニル基または C 2～8 アルキニル基  
(ただし (1)、(2) 中の  $\text{R}^{27}$  基のうち少なくとも 1 個は、  
(i) C 5～10 の単環もしくは二環式炭素環、  
(ii) 5～10 員の単環もしくは二環式複素環、  
(iii)  $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$  基、(iv)  $-\text{OCF}_3$  基、および
- 10 (v) (a) ハロゲン原子、(b)  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  基、(c)  $-\text{OR}^{13}$  基、(d) C  
5～10 の単環もしくは二環式炭素環、(e) ニトロ基、(f) トリフルオロ  
メチル基、(g) シアノ基、(h) 5～10 員の単環もしくは二環式複素環、  
(j)  $-\text{SR}^{14}$  基、(k)  $-\text{COR}^{15}$  基、(l)  $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$  基および (m)  
 $-\text{OCF}_3$  基から選択される 1～5 個の基によって置換された C 1～8 アル
- 15 キル基 (ただし、少なくとも 1 個は C 5～10 の単環もしくは二環式炭素環、  
5～10 員の単環もしくは二環式複素環、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$  基または  $-\text{OCF}_3$  基  
から選択される基である。) から選択される基である。) であり、  
Cyc A としてはシクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ナフタレン、  
ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロール、フラン、チ
- 20 オフェン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、インドール、イ  
ソインドール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタ  
ラジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾオキサジアゾール、テト  
ラヒドロキノリン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロキノキサリンが  
特に好ましい環である。
- 25 一般式 (I) 中、 $\text{AA}^1$  が表わす単結合、あるいは



またはRと一緒に表わす



はすべて好ましいが、特に好ましい基は単結合または



5

である。

R¹ が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基、またはNH₂基、C 1～4アルコキシ基、SH基、S CH₃基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、COOH基、CONH₂基、  
 10 グアニジノ基、イミダゾールもしくはインドールで置換されたC 1～8 アルキル基である。

特に好ましいR¹ は、水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基、または C 1～4 アルコキシ基もしくはフェニル基で置換されているC 1～8 アルキル基である。そのとき、R² が表わす基はすべて好ましいが、特に好ましい基  
 15 は、水素原子である。

あるいは、R¹ とR² が一緒になって表わすC 3～6 アルキレン基も好ましい。

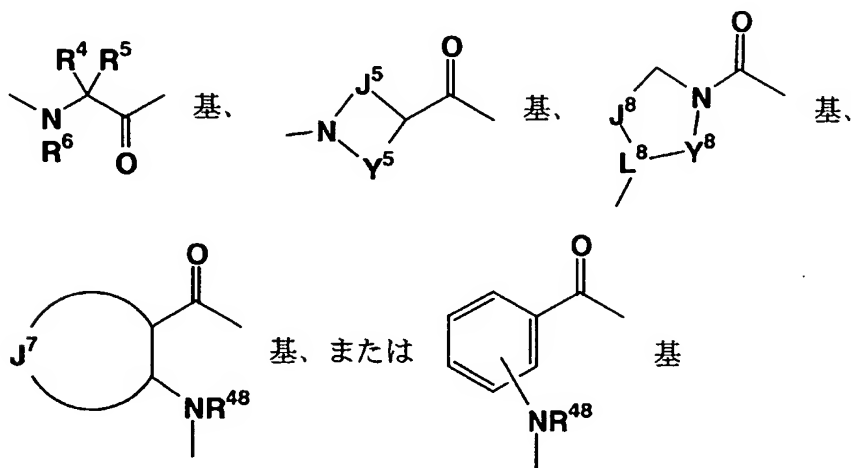
R³ が表わす基はすべて好ましいが、特に好ましい基は水素原子またはC 1

～4アルキル基である。

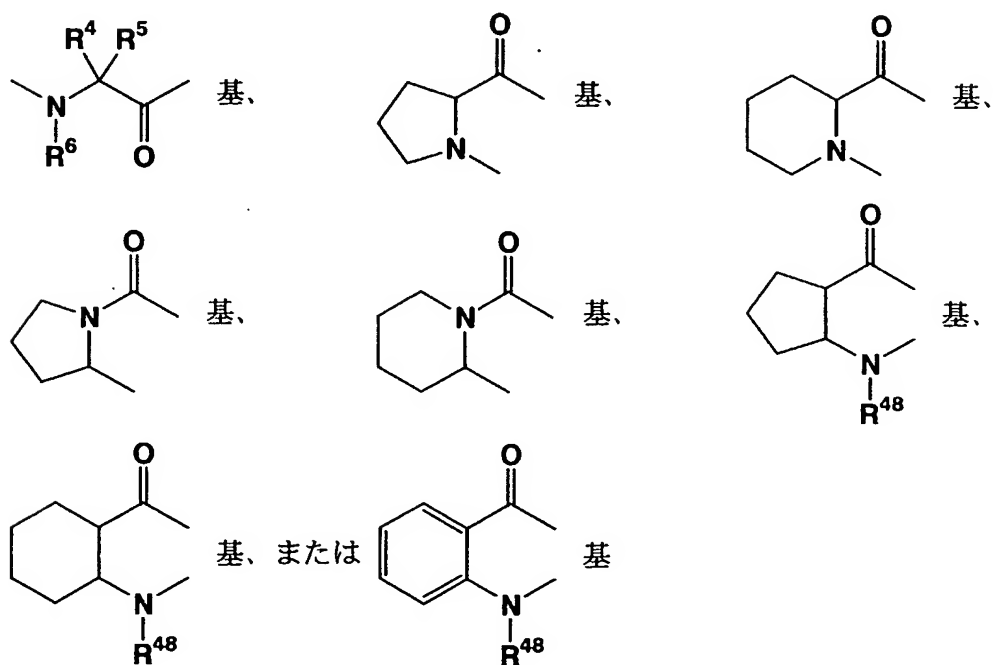
あるいは、 $R^3$ と $R^1$ が一緒になって表わすC2～4アルキレン基も好ましい。

一般式(I)中、 $AA^2$ が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは単

5 結合、



であり、特に好ましくは、単結合、



である。

- $R^4$  が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは、水素原子、C 1～8  
アルキル基、フェニル基、または $NH_2$ 基、C 1～4アルコキシ基、SH基、  
SCH<sub>3</sub>基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、COOH基、CONH<sub>2</sub>基、  
5 グアニジノ基、イミダゾールもしくはインドールで置換されたC 1～8アル  
キル基である。

- 特に好ましい $R^4$  は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、または  
C 1～4アルコキシ基もしくはフェニル基で置換されているC 1～8アルキ  
ルである。そのとき、 $R^5$  が表わす基はすべて好ましいが、特に好ましい基は、  
10 水素原子である。

あるいは、 $R^4$  と $R^5$  が一緒になって表わすC 3～6アルキレン基も好まし  
い。

$R^6$  が表わす基はすべて好ましいが、特に好ましい基は水素原子またはC 1  
～4アルキル基である。

- 15 あるいは、 $R^6$  と $R^4$  が一緒になって表わすC 2～4アルキレン基も好まし  
い。

$R^{4'}$  が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは、

[I] 水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基もしくはフェニル基によ  
って置換されたC 1～4アルキル基、または

- 20 [II]  $AA^1$  が単結合であるとき、Rと一緒に表わすC 2～6アルキレ  
ン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{4'}$ 基（基  
中、 $R^{4'}$ は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わす。）に置き換わっても  
よい。）である。

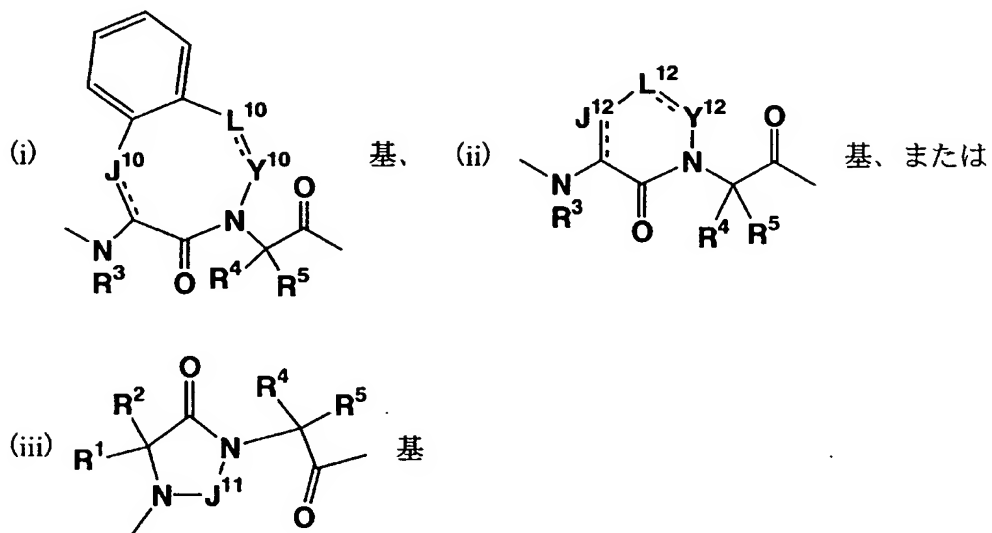
特に好ましい基は[I] 水素原子またはC 1～4アルキル基、または

- 25 [II]  $AA^1$  が単結合であるとき、Rと一緒に表わすテトラメチレン、  
ペンタメチレン、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ 、

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ もしくは

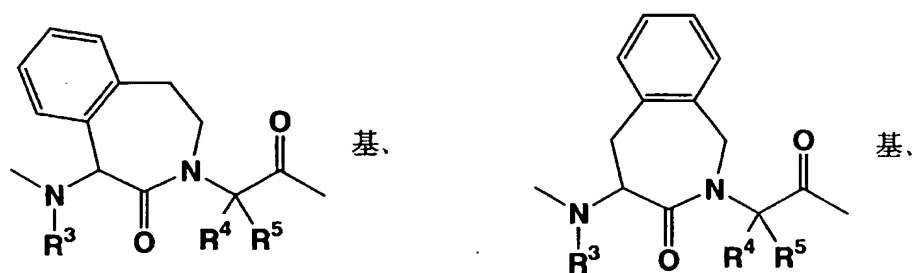
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ である。

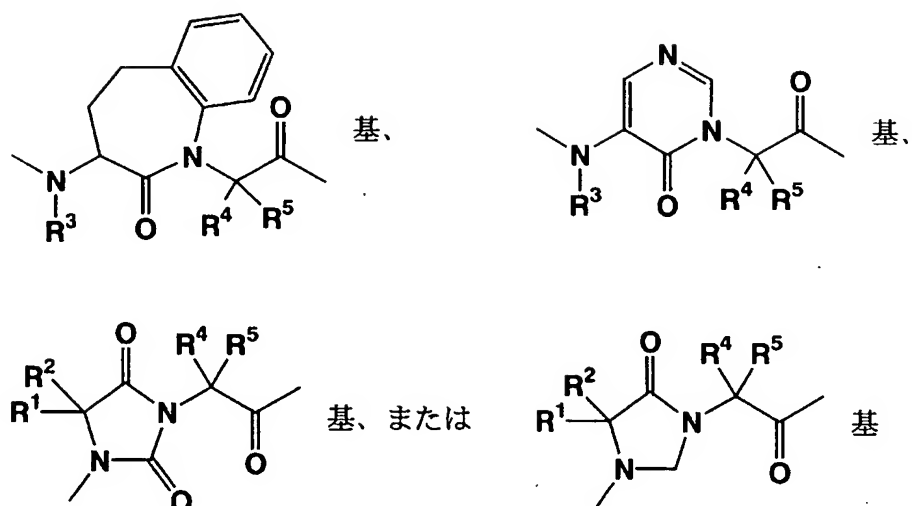
一般式 (I) 中、 $\text{AA}^1$ と $\text{AA}^2$ が一緒になって表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは、



5

であり、特に好ましくは、





である。

$R^7$  が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基、または $\text{NH}_2$ 基、C 1～4 アルコキシ基、SH基、S

5  $\text{CH}_3$ 基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、 $\text{COOH}$ 基、 $\text{CONH}_2$ 基、グアニジノ基、イミダゾールもしくはインドールで置換されたC 1～8 アルキル基である。

特に好ましい $R^7$  は、水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基、またはC 1～4 アルコキシ基もしくはフェニル基で置換されているC 1～8 アルキル基である。そのとき、 $R^8$  が表わす基はすべて好ましいが、特に好ましい基

10 は、水素原子である。

あるいは、 $R^7$  と $R^8$  が一緒になって表わすC 3～6 アルキレン基も好ましい。

$R^9$  が表わす基はすべて好ましいが、特に好ましい基は水素原子またはC 1

15 ～4 アルキル基である。

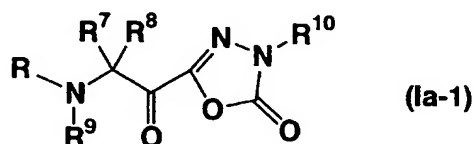
あるいは、 $R^9$  と $R^7$  が一緒になって表わすC 2～4 アルキレン基も好ましい。

$R^{10}$  が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくはC 1～6 アルキル基、

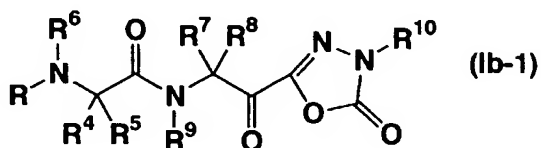


CycA基またはCOR<sup>71</sup>基、NR<sup>72</sup>R<sup>73</sup>基、水酸基、OR<sup>74</sup>基もしくはCycA基によって置換されたC1～6アルキル基であり、特に好ましくはC1～4アルキル基またはフェニル基、NR<sup>72</sup>R<sup>73</sup>基もしくはC3～C6シクロアルキル基によって置換されたC1～4アルキル基である。

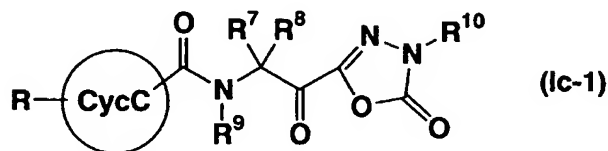
5 本発明中、好ましい化合物としては、一般式(Ia-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式(Ib-1)

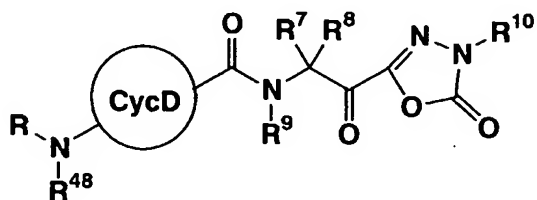


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式(Ic-1)



10

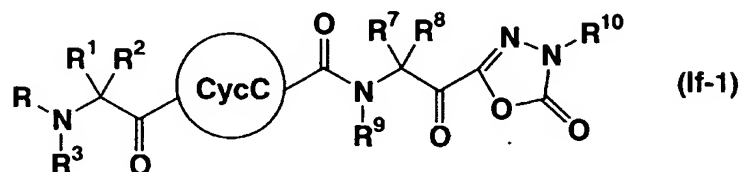
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式(Id-1)



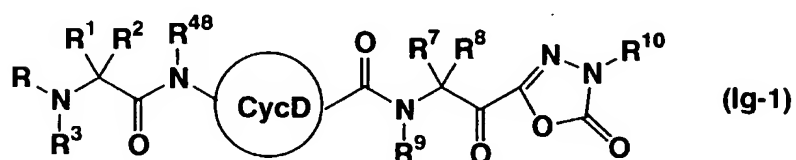
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式(Ie-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I f - 1)

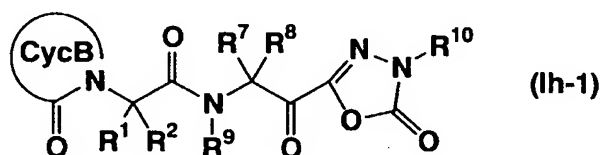


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I g - 1)

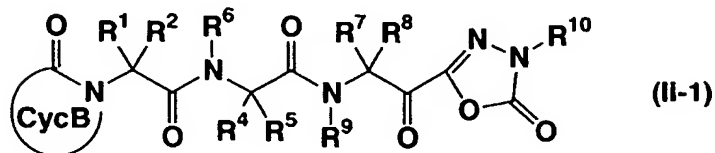


5

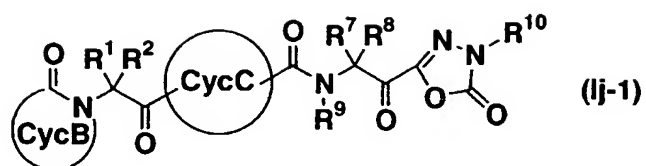
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I h - 1)



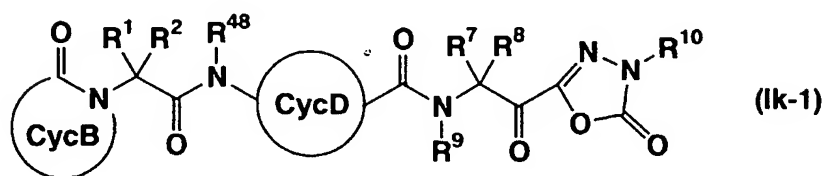
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I i - 1)



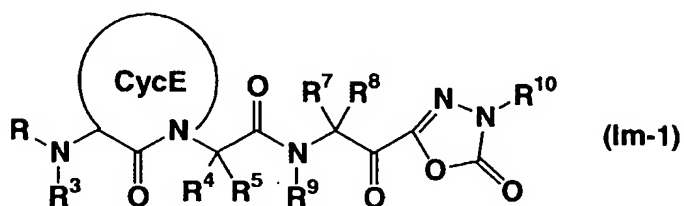
10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I j - 1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I k - 1)

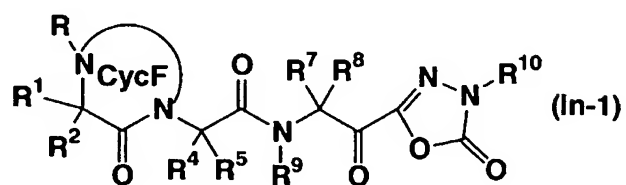


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I m - 1)

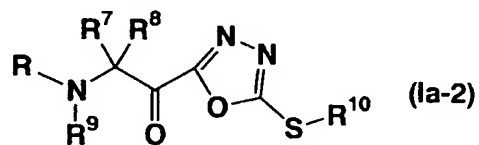


5

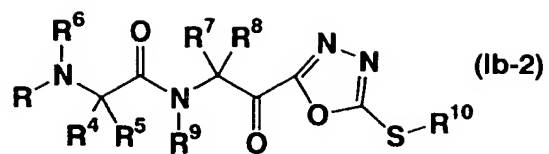
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I n - 1)



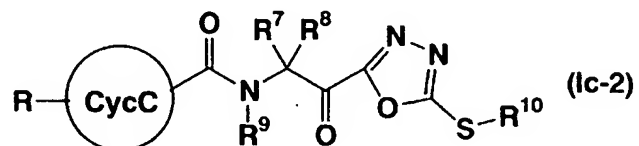
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I a - 2)



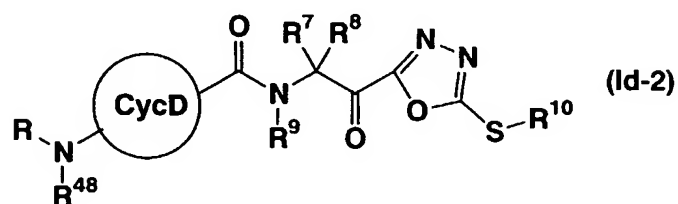
10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I b - 2)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I c - 2)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I d - 2)

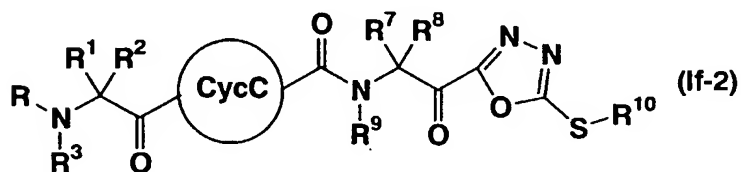


5

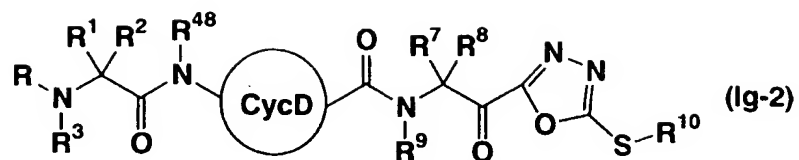
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I e - 2)



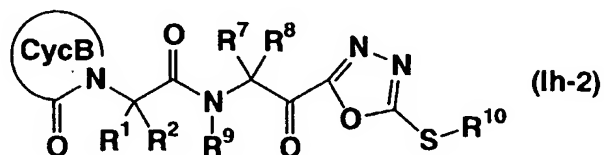
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I f - 2)



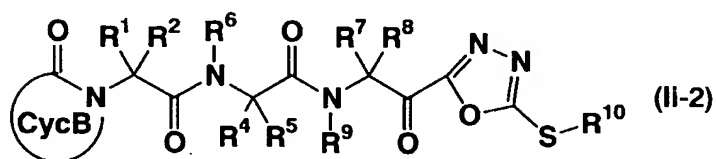
10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I g - 2)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I h - 2)

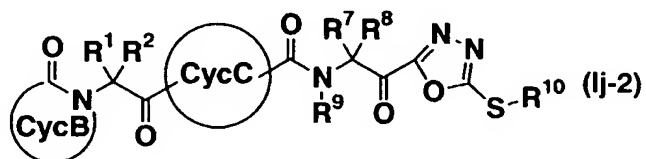


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I i - 2)

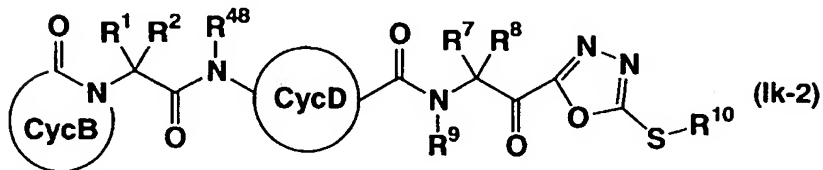


5

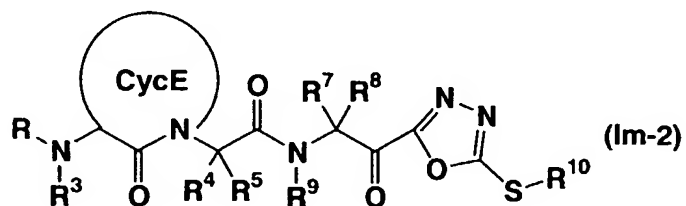
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I j - 2)



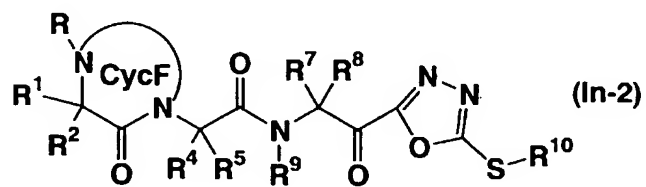
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I k - 2)



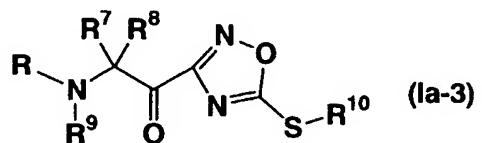
10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I m - 2)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I n - 2)

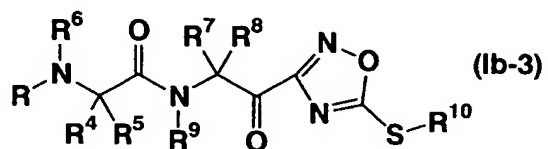


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I a - 3)

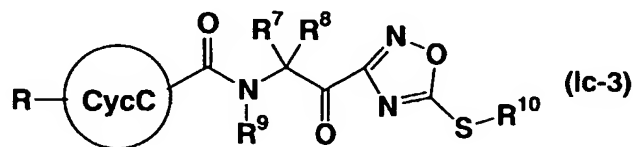


5

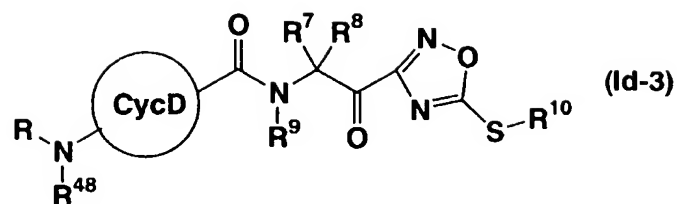
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I b - 3)



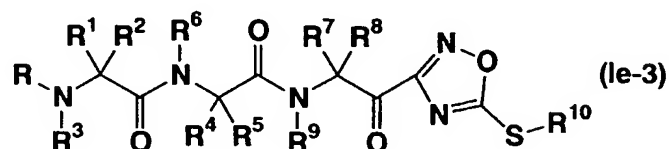
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I c - 3)



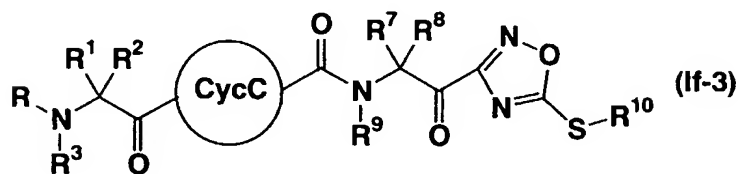
10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I d - 3)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I e - 3)

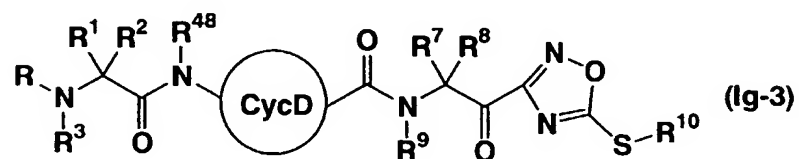


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I f - 3)

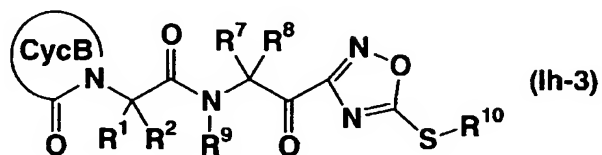


5

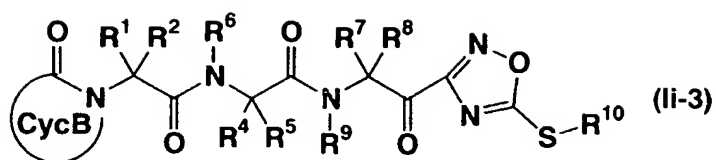
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I g - 3)



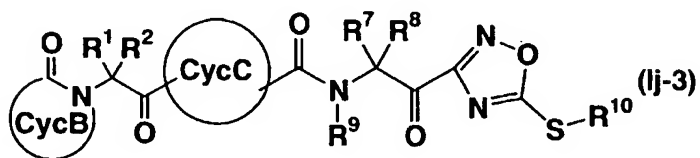
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I h - 3)



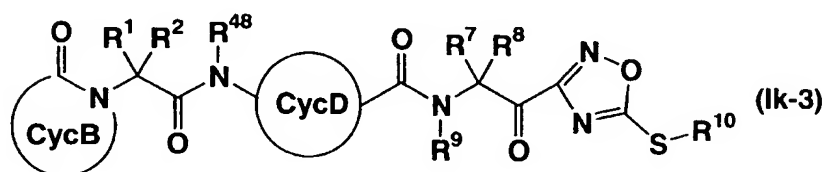
10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I i - 3)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I j - 3)

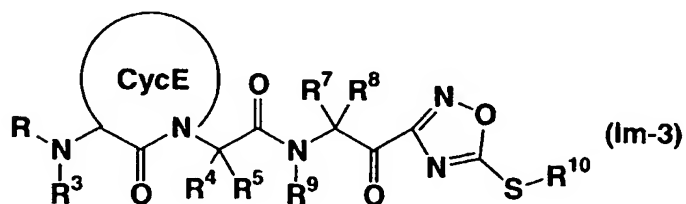


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I k - 3)

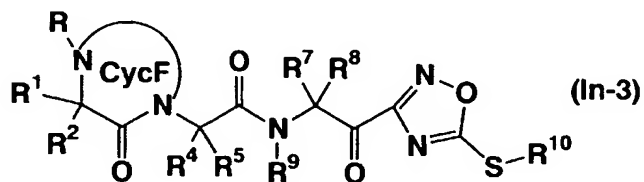


5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I m - 3)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I n - 3)

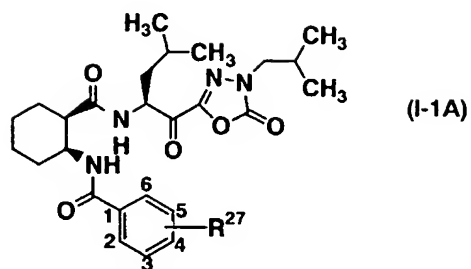


- 10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) およびそれらの非毒性塩が挙げられる。



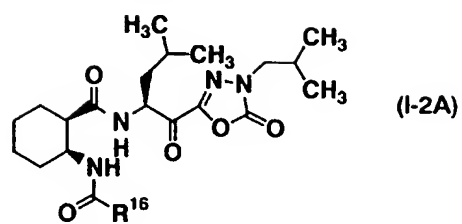
具体的には、後述する実施例で示される化合物および以下の表 1 ～ 3 6 に示される化合物が好ましい。なお、下記の表中、各基の前の数字は置換位置を表わし、P h はフェニル基を表わす。

表 1



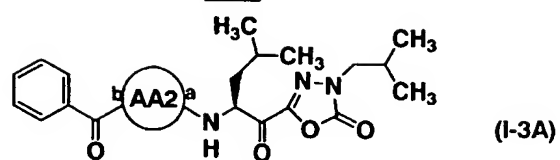
No.	R <sup>27</sup>	No.	R <sup>27</sup>
1	2-F	14	4-CF <sub>3</sub>
2	3-F	15	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
3	4-F	16	4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
4	2-CN	17	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
5	3-CN	18	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
6	4-CN	19	4-OCH <sub>3</sub>
7	3-NO <sub>2</sub>	20	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
8	4-NO <sub>2</sub>	21	4-Ph
9	3-CH <sub>3</sub>	22	2,3-di-CH <sub>3</sub>
10	4-CH <sub>3</sub>	23	3,5-di-F
11	2-CH <sub>2</sub> -Cl	24	3,4-di-F
12	4-CH <sub>2</sub> -Cl		
13	4-Cl		

表 2



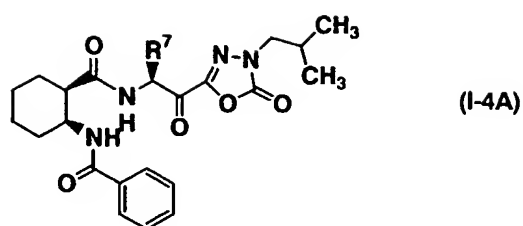
No.	R <sup>16</sup>	No.	R <sup>16</sup>
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11			

表 3



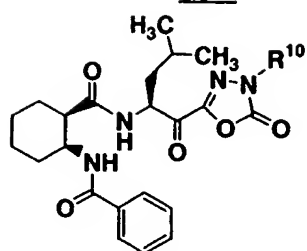
No.		No.	
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	
		17	

表 4



No.	R <sup>7</sup>	No.	R <sup>7</sup>
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11			

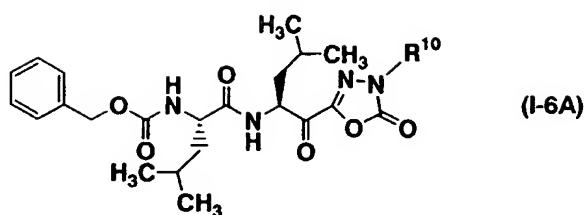
表 5



(I-5A)

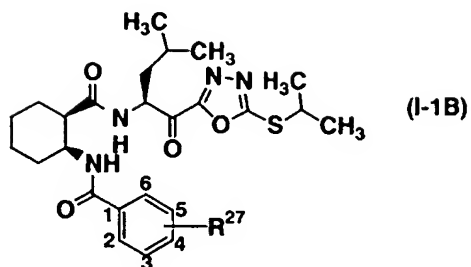
No.	R <sup>10</sup>	No.	R <sup>10</sup>
1		14	
2		15	
3		16	
4		17	
5		18	
6		19	
7		20	
8		21	
9		22	
10		23	
11			
12			
13			

表 6



No.	R <sup>10</sup>	No.	R <sup>10</sup>
1		14	
2		15	
3		16	
4		17	
5		18	
6		19	
7		20	
8		21	
9		22	
10		23	
11			
12			
13			

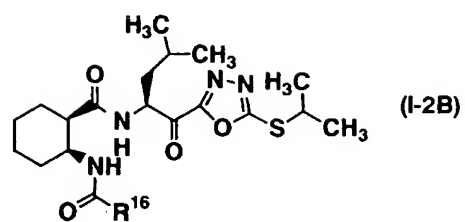
表7



No.	R <sup>27</sup>	No.	R <sup>27</sup>
1	2-F	14	4-CF <sub>3</sub>
2	3-F	15	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
3	4-F	16	4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
4	2-CN	17	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
5	3-CN	18	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
6	4-CN	19	4-OCH <sub>3</sub>
7	3-NO <sub>2</sub>	20	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
8	4-NO <sub>2</sub>	21	4-Ph
9	3-CH <sub>3</sub>	22	2,3-di-CH <sub>3</sub>
10	4-CH <sub>3</sub>	23	3,5-di-F
11	2-CH <sub>2</sub> -Cl	24	3,4-di-F
12	4-CH <sub>2</sub> -Cl		
13	4-Cl		

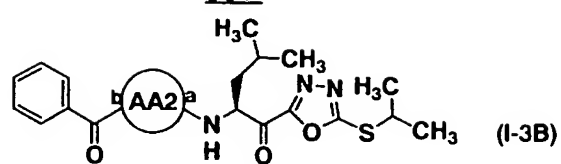


表 8



No.	R <sup>16</sup>	No.	R <sup>16</sup>
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11			

表 9





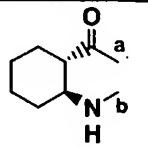
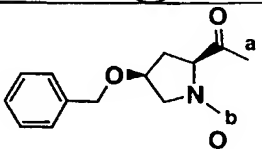
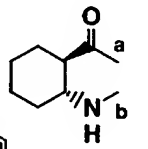
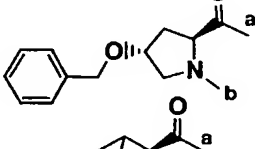
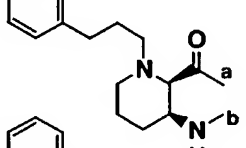
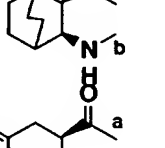
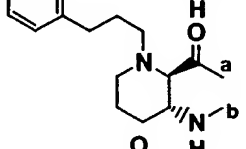
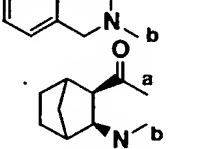
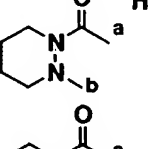
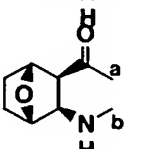
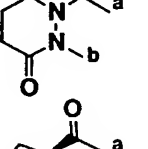
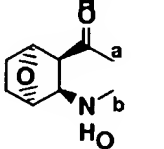
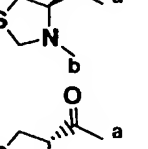
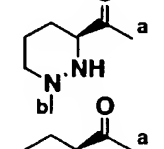
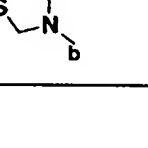
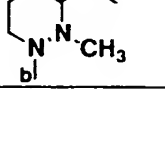

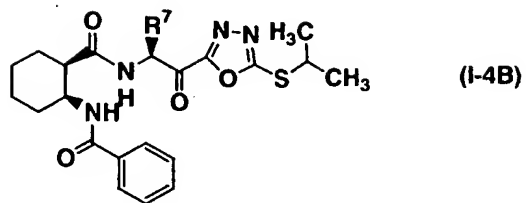
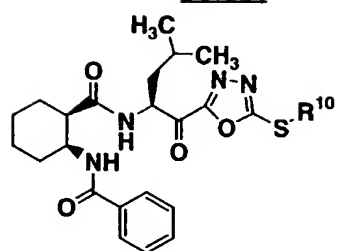
No.		No.	
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	
		17	

表 1 0



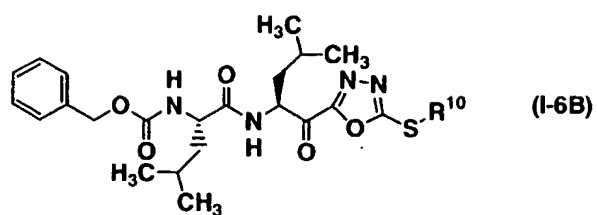
No.	R <sup>7</sup>	No.	R <sup>7</sup>
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11			

表 1 1



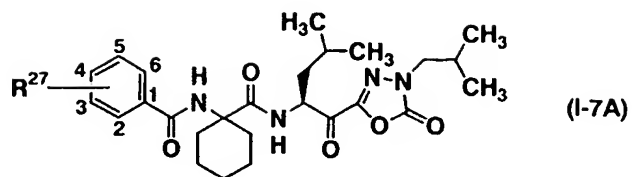
No.	R <sup>10</sup>	No.	R <sup>10</sup>
1		14	
2		15	
3		16	
4		17	
5		18	
6		19	
7		20	
8		21	
9		22	
10		23	
11		24	
12		25	
13		26	

表 1 2



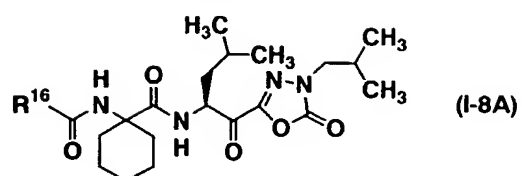
No.	R <sup>10</sup>	No.	R <sup>10</sup>
1		14	
2		15	
3		16	
4		17	
5		18	
6		19	
7		20	
8		21	
9		22	
10		23	
11		24	
12		25	
13		26	

表 1 3



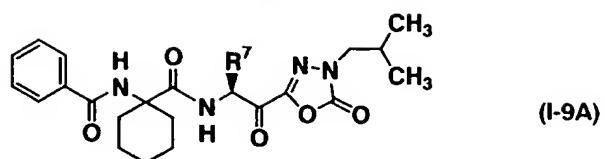
No.	R <sup>27</sup>	No.	R <sup>27</sup>
1	2-F	14	4-CF <sub>3</sub>
2	3-F	15	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
3	4-F	16	4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
4	2-CN	17	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
5	3-CN	18	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
6	4-CN	19	4-OCH <sub>3</sub>
7	3-NO <sub>2</sub>	20	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
8	4-NO <sub>2</sub>	21	4-Ph
9	3-CH <sub>3</sub>	22	2,3-di-CH <sub>3</sub>
10	4-CH <sub>3</sub>	23	3,5-di-F
11	2-CH <sub>2</sub> -Cl	24	3,4-di-F
12	4-CH <sub>2</sub> -Cl		
13	4-Cl		

表 1 4



No.	R <sup>16</sup>	No.	R <sup>16</sup>
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11			

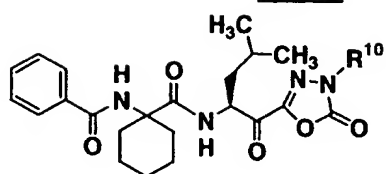
表 1 5



No.	R <sup>7</sup>	No.	R <sup>7</sup>
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	



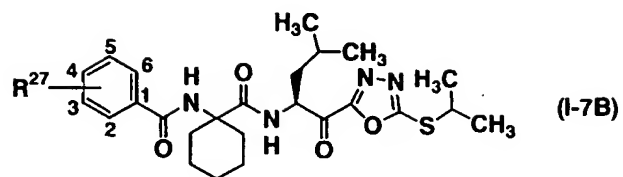
表 16



(I-10A)

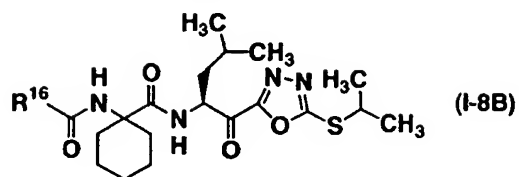
No.	R <sup>10</sup>	No.	R <sup>10</sup>
1		14	
2		15	
3		16	
4		17	
5		18	
6		19	
7		20	
8		21	
9		22	
10		23	
11			
12			
13			

表 17



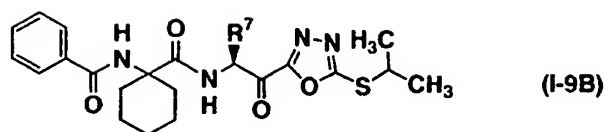
No.	R <sup>27</sup>	No.	R <sup>27</sup>
1	2-F	14	4-CF <sub>3</sub>
2	3-F	15	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
3	4-F	16	4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
4	2-CN	17	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
5	3-CN	18	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
6	4-CN	19	4-OCH <sub>3</sub>
7	3-NO <sub>2</sub>	20	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
8	4-NO <sub>2</sub>	21	4-Ph
9	3-CH <sub>3</sub>	22	2,3-di-CH <sub>3</sub>
10	4-CH <sub>3</sub>	23	3,5-di-F
11	2-CH <sub>2</sub> -Cl	24	3,4-di-F
12	4-CH <sub>2</sub> -Cl		
13	4-Cl		

表 18



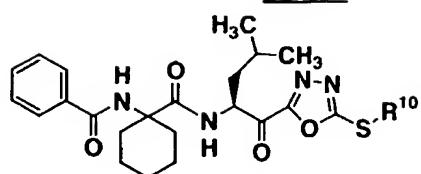
No.	R <sup>16</sup>	No.	R <sup>16</sup>
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11			

表 19



No.	R <sup>7</sup>	No.	R <sup>7</sup>
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

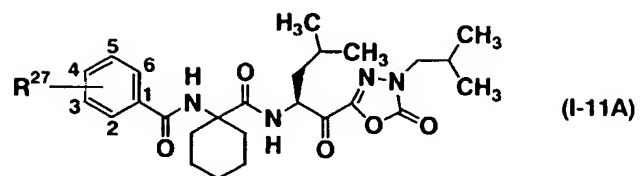
表 2 0



(I-10B)

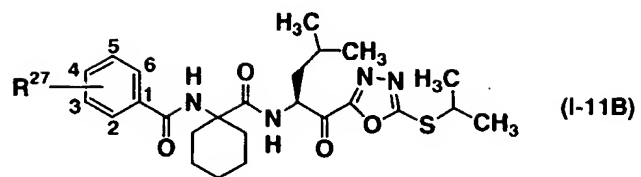
No.	R <sup>10</sup>	No.	R <sup>10</sup>
1		14	
2		15	
3		16	
4		17	
5		18	
6		19	
7		20	
8		21	
9		22	
10		23	
11		24	
12		25	
13		26	

表 2 1



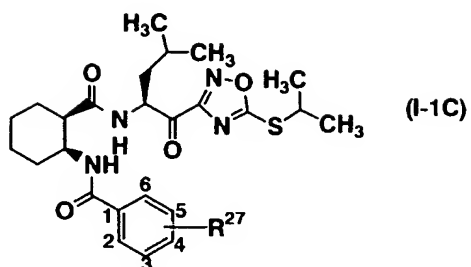
No.	R <sup>27</sup>
1	2-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
2	3-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
3	4-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
4	2-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
5	3-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
6	4-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
7	2-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O
8	3-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O
9	4-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O

表 2 2



No.	R <sup>27</sup>
1	2-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
2	3-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
3	4-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
4	2-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
5	3-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
6	4-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
7	2-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O
8	3-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O
9	4-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O

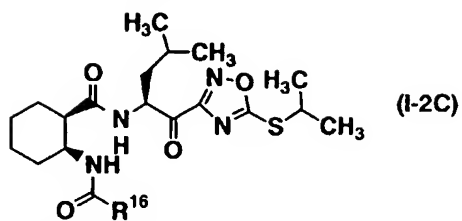
表 2 3



No.	R <sup>27</sup>	No.	R <sup>27</sup>
1	2-F	14	4-CF <sub>3</sub>
2	3-F	15	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
3	4-F	16	4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
4	2-CN	17	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
5	3-CN	18	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
6	4-CN	19	4-OCH <sub>3</sub>
7	3-NO <sub>2</sub>	20	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
8	4-NO <sub>2</sub>	21	4-Ph
9	3-CH <sub>3</sub>	22	2,3-di-CH <sub>3</sub>
10	4-CH <sub>3</sub>	23	3,5-di-F
11	2-CH <sub>2</sub> -Cl	24	3,4-di-F
12	4-CH <sub>2</sub> -Cl		
13	4-Cl		

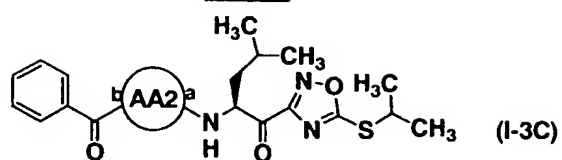


表 2 4



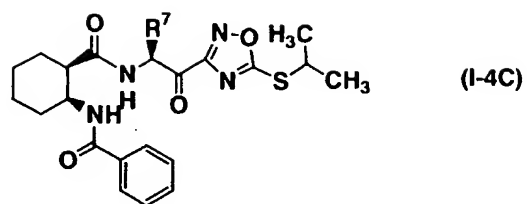
No.	R <sup>16</sup>	No.	R <sup>16</sup>
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11			

表 2 5



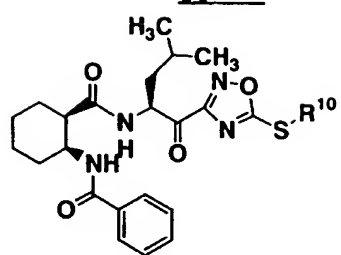
No.	b AA2 a	No.	b AA2 a
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	
		17	

表 2 6



No.	R <sup>7</sup>	No.	R <sup>7</sup>
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11			

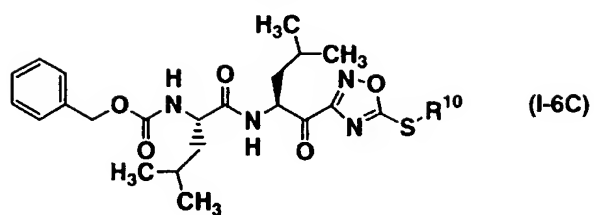
表 2 7



(I-5C)

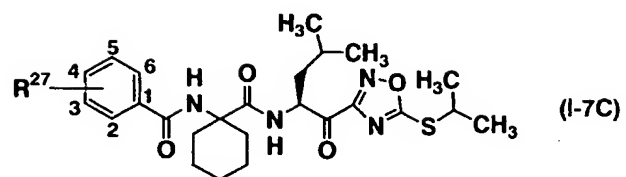
No.	R <sup>10</sup>	No.	R <sup>10</sup>
1		14	
2		15	
3		16	
4		17	
5		18	
6		19	
7		20	
8		21	
9		22	
10		23	
11		24	
12		25	
13		26	

表 2 8



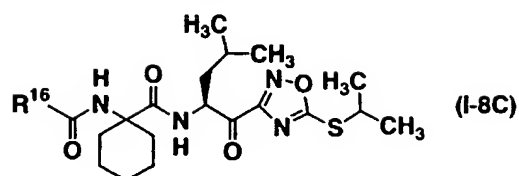
No.	R <sup>10</sup>	No.	R <sup>10</sup>
1		14	
2		15	
3		16	
4		17	
5		18	
6		19	
7		20	
8		21	
9		22	
10		23	
11		24	
12		25	
13		26	

表 2 9



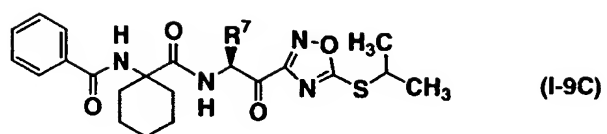
No.	R <sup>27</sup>	No.	R <sup>27</sup>
1	2-F	14	4-CF <sub>3</sub>
2	3-F	15	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
3	4-F	16	4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
4	2-CN	17	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
5	3-CN	18	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
6	4-CN	19	4-OCH <sub>3</sub>
7	3-NO <sub>2</sub>	20	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
8	4-NO <sub>2</sub>	21	4-Ph
9	3-CH <sub>3</sub>	22	2,3-di-CH <sub>3</sub>
10	4-CH <sub>3</sub>	23	3,5-di-F
11	2-CH <sub>2</sub> -Cl	24	3,4-di-F
12	4-CH <sub>2</sub> -Cl		
13	4-Cl		

表 3 0



No.	R <sup>16</sup>	No.	R <sup>16</sup>
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11			

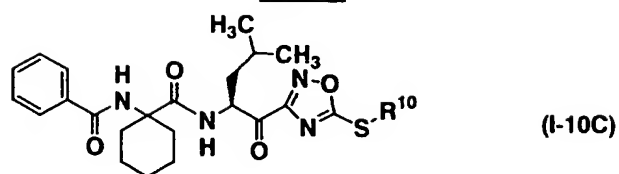
表 3 1



No.	R <sup>7</sup>	No.	R <sup>7</sup>
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

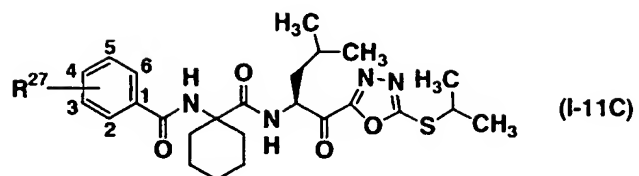


表 3 2



No.	R <sup>10</sup>	No.	R <sup>10</sup>
1		14	
2		15	
3		16	
4		17	
5		18	
6		19	
7		20	
8		21	
9		22	
10		23	
11		24	
12		25	
13		26	

表 3 3






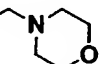
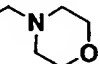
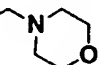
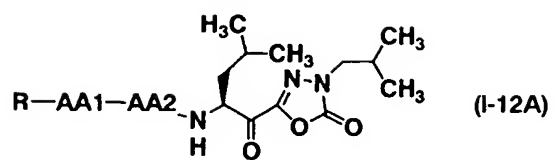
No.	R <sup>27</sup>
1	2-CH <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
2	3-CH <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
3	4-CH <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
4	2- 
5	3- 
6	4- 
7	2- 
8	3- 
9	4- 

表 3 4



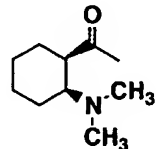
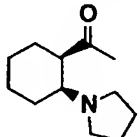
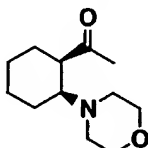
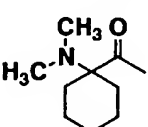
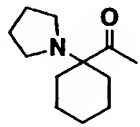
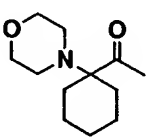
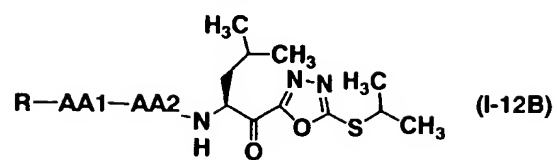
No.	R-AA1-AA2
1	
2	
3	
4	
5	
6	

表 3 5



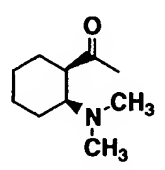
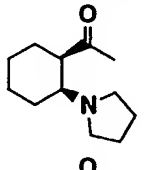
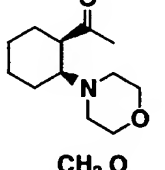
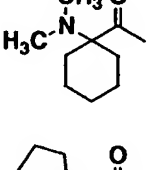
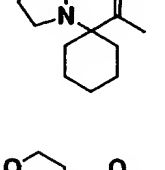
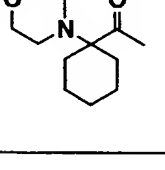
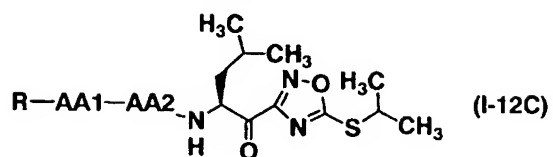
No.	R-AA1-AA2
1	
2	
3	
4	
5	
6	

表 3 6



No.	R-AA1-AA2
1	
2	
3	
4	
5	
6	

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。  
 例えば、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルケニル基、アル  
 キニル基およびアルキレン基には直鎖のものおよび分岐鎖のものが含まれる。

- さらに二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学異性体（D、L、d、l体、+、-体）、クロマトグラフィー分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、
- 5 これらの任意の割合の化合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

[塩]

- 一般式（I）で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する非毒性塩に変換される。本明細書中、非毒性塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アミン塩、酸付加物塩等、および一般式（I）中にアミノ酸残
- 10 基を含む場合にはそれに対応する第4級アンモニウム塩が挙げられる。

- 非毒性塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な非毒性塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、
- 15 ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられ、好ましくは、アルカリ金属の塩である。

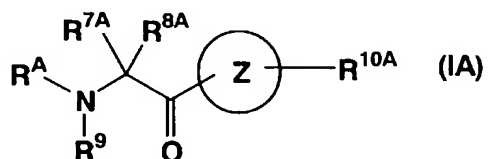
- 酸付加物塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加物塩としては、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、
- 20 または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

- 25 また、一般式（I）で示される本発明化合物またはその塩は、公知の方法により水和物に変換することもできる。

## [本発明化合物の製造方法]

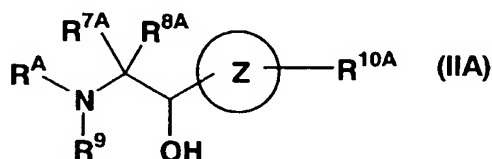
(1) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 $AA^1$ 、 $AA^2$  が同時に単結合を表わし、かつ  $R$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^{10}$  のいずれの基もカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基を含有しない基を表わし、かつ

- 5  $R$  が水素原子を表わさない化合物、すなわち一般式 (IA)



(式中、 $R^A$ 、 $R^{7A}$ 、 $R^{8A}$  および  $R^{10A}$  はそれぞれ  $R$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^{10}$  と同じ意味を表わす。ただし、いずれの基もカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基を含有せず、かつ  $R^A$  は水素を表わさない。

- 10 その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (IIA)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を酸化反応に付すことによって製造することができる。

- 15 この酸化反応は公知であり、例えば

- (1) スワン酸化 (Swern Oxidation) を用いる方法、
- (2) デスーマーチン試薬 (Dess-Martin Reagent) を用いる方法、
- (3) テンポ試薬 (TEMPO Reagent) を用いる方法

等が挙げられる。

- 20 これらの方法を具体的に説明すると、

(1) スワン酸化を用いる方法は、例えば、不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン等）中、オキザリルクロライドとジメチルスルホキシドを  
5    - 78℃で反応させ、得られた溶液にアルコール化合物を反応させ、さらに  
三級アミン（トリエチルアミン等）と-78～20℃で反応させることによ  
り行なわれる。

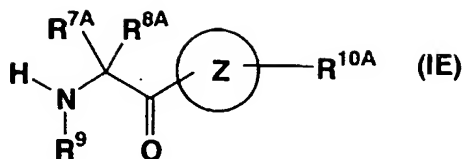
(2) デスーマーチン試薬を用いる方法は、例えば、不活性有機溶媒（ク  
ロロホルム、ジクロロメタン、等）中、デスーマーチン試薬（1, 1, 1-  
トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードキソール-3-  
1H)-オン）の存在下、0～40℃で反応させることにより行なわれる。  
10    (3) テンボ試薬を用いる方法は、例えば、不活性有機溶媒（クロロホル  
ム、塩化メチレン等）中、テンボ試薬（2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-  
ピペリジニルオキシ、フリーラジカル）の存在下、20～60℃で反応さ  
せることにより行なわれる。

これら(1)、(2) および(3)の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。  
15    

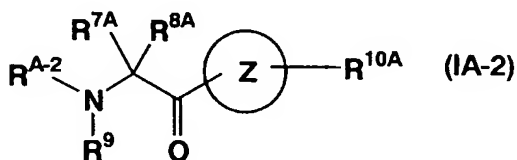
この酸化反応としては、上記した以外にも容易にかつ選択的にアルコール  
をケトンへ酸化できるものであれば特に限定されない。例えば、ジョーンズ  
酸化、クロロクロム酸ピリジニウム（PCC）による酸化、三酸化イオウ・  
ピリジン錯体を用いる酸化または「Comprehensive Organic Transformations」  
20    (Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc., (1989) 604-614) に記載されたものが  
用いられる。

(2) 一般式(I)で示される化合物のうち、Rが水素原子を表わし、かつ  
R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>10</sup>のいずれの基もカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール  
基、グアニジン基を含有しない化合物、すなわち一般式(IE)





(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、前記した方法に従って製造された一般式 (I A) で示される化合物のうち、 $\text{R}^{\text{A}}$  がアミノ基の保護基を表わす化合物、すなわち一般式 (I A-2)



5

(式中、 $\text{R}^{\text{A}-2}$  はアミノ基の保護基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミノ基の保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基が挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1991 に記載されたものが用いられる。

アミノ基の保護基の脱保護反応はよく知られており、例えば、

- 15    1) アルカリ条件下における脱保護反応、  
       2) 酸性条件下における脱保護反応、  
       3) 加水素分解による脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- 1) アルカリ条件下における脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (メタノール、  
 20    テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、

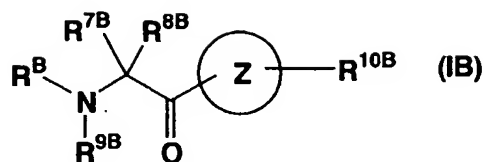
アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）、有機アミン（トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピペリジン等）または四級アンモニウム塩（テトラブチルアンモニウムフルオライド等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、  
5 0～40℃の温度で行なわれる。

2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれ  
10 る。

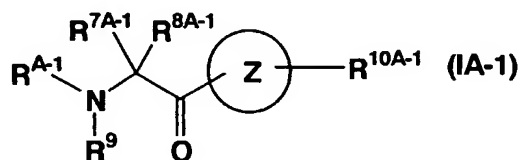
3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル  
15 等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

20 当業者には容易に理解できることではあるが、これらの反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

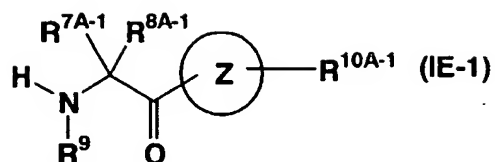
(3) 一般式(I)で示される化合物のうち、AA<sup>1</sup>、AA<sup>2</sup>が同時に単結合を表わし、かつR、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>10</sup>のうち少なくとも1つの基がカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基を含有するか、また  
25 たはRが水素原子を表わす化合物、すなわち一般式(II B)



(式中、 $\text{R}^{\text{B}}$ 、 $\text{R}^{7\text{B}}$ 、 $\text{R}^{8\text{B}}$  および  $\text{R}^{10\text{B}}$  はそれぞれ  $\text{R}$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$  および  $\text{R}^{10}$  と同じ意味を表わす。ただし、少なくとも一つの基がカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基またはグアニジノ基を含有するか、または  $\text{R}^{\text{B}}$  が水素原子を表わす。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、前記した方法に従って製造された一般式 (IA) 中、 $\text{R}^{\text{A}}$ 、 $\text{R}^{7\text{A}}$ 、 $\text{R}^{8\text{A}}$ 、 $\text{R}^{10\text{A}}$  基のうち少なくとも一つの基が保護されたカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基またはグアニジノ基を含有する化合物、すなわち一般式 (IA-1)



(式中、 $\text{R}^{\text{A}-1}$ 、 $\text{R}^{7\text{A}-1}$ 、 $\text{R}^{8\text{A}-1}$  および  $\text{R}^{10\text{A}-1}$  はそれぞれ  $\text{R}^{\text{A}}$ 、 $\text{R}^{7\text{A}}$ 、 $\text{R}^{8\text{A}}$  および  $\text{R}^{10\text{A}}$  と同じ意味を表わす。ただし、 $\text{R}^{\text{A}-1}$ 、 $\text{R}^{7\text{A}-1}$ 、 $\text{R}^{8\text{A}-1}$  および  $\text{R}^{10\text{A}-1}$  のうち少なくとも一つの基が保護されたカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基またはグアニジノ基を含有するか、 $\text{R}^{\text{A}-1}$  がアミノ基の保護基を表わす。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または前記の方法により製造された一般式 (IE) で示される化合物中、 $\text{R}^{7\text{A}}$ 、 $\text{R}^{8\text{A}}$ 、 $\text{R}^{10\text{A}}$  のうち少なくとも一つの基が保護されたカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基またはグアニジノ基を含有する化合物、すなわち一般式 (IE-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基またはグアニジノ基の保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

- 5 カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、*t*-ブチル基、ベンジル基が挙げられる。

水酸基の保護基としては、例えばメトキシメチル基、2-テトラヒドロピラニル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基、アセチル基、ベンジル基が挙げられる。

- 10 アミノ基の保護基としては、前記したものが挙げられる。

チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル基、2-テトラヒドロピラニル基、ジフェニルメチル基、アセチル基が挙げられる。

- 15 グアニジノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基が挙げられる。カルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基またはグアニジノ基の保護基としては、前記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1991 に記載されたものが用いられる。

- 20 カルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基またはグアニジノ基の保護基の各脱保護反応はよく知られており、例えば、

- 1) アルカリ条件下における脱保護反応、
- 2) 酸性条件下における脱保護反応、
- 3) 加水素分解による脱保護反応、

4) シリル含有基の脱保護反応等が挙げられる。

1)、2) および3) の方法は、前記した方法に従って行なわれる。

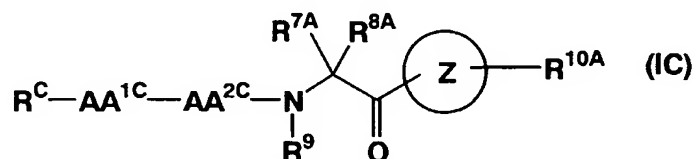
4) シリル含有基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

5

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造される。

(4) 一般式 (I) で示される化合物のうち、AA<sup>1</sup> と AA<sup>2</sup> が同時に単結合を表わすことがなく、かつ R、AA<sup>1</sup>、AA<sup>2</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>10</sup> がカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基を含有しない基を表わす化合物、すなわち一般式 (IC)

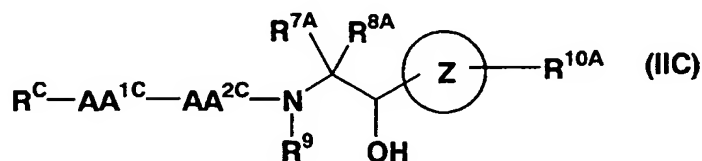
10



(式中、R<sup>C</sup>、AA<sup>1C</sup> および AA<sup>2C</sup> はそれぞれ R、AA<sup>1</sup> および AA<sup>2</sup> と同じ意味を表わす。ただし、いずれの基もカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基を含有せず、AA<sup>1C</sup> と AA<sup>2C</sup> が同時に単結合を表わすことはなく、かつ R<sup>C</sup> は水素原子を表わさない。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の [1] または [2] に示される方法に従って製造することができる。

15

[1] 一般式 (IC) で示される化合物は、一般式 (IIC)



20

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を酸化反応に付すことによって製造することができる。

酸化反応は、前記した方法に従って行なわれる。

- [2] 一般式 (I C) で示される化合物は、一般式 (I E) で示される化合物と、一般式 (X)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反応に付すことによって製造することができる。

アミド化反応は公知であり、例えば、

- 1) 酸ハライドを用いる方法、
- 2) 混合酸無水物を用いる方法、
- 3) 縮合剤 (EDC、DCC等) を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- 1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中または無溶媒で、酸ハライド化剤 (オキザリルクロライド、チオニルクロライド等) と  $-20^{\circ}\text{C}$  ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、アミンと不活性有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  で反応させることにより行なわれる。

また、有機溶媒 (ジオキサン、テトラヒドロフラン等) 中、アルカリ水溶液 (重曹水または水酸化ナトリウム水溶液等) を用いて、酸ハライドと  $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  の温度で反応させることにより行なうこともできる。

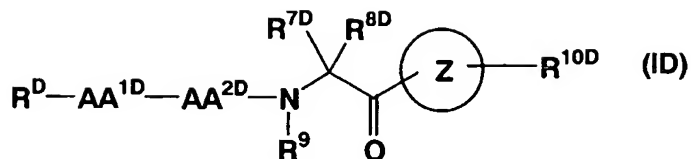
- 2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒 (クロ

ロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中または無溶媒で、三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、酸ハライド (ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等)、または酸誘導体 (クロロギ  
 5 酸エチル、クロロギ酸イソブチル等) と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、アミンと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

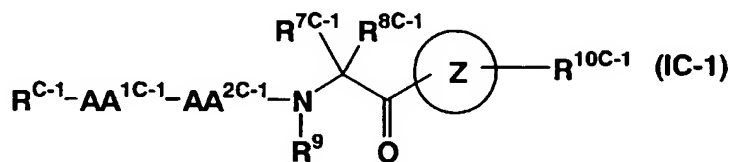
3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒 (ク  
 10 ロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、または無溶媒で、三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下または非存在下、縮合剤 (1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、  
 1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド (E  
 15 DC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素等) を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (HOBt) を用いるか用いないで、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

これら1)、2) および3) の反応は、いずれも不活性ガス (アルゴン、窒  
 20 素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

(5) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 $AA^1$  と  $AA^2$  が同時に単結合を表わすことがなく、かつ  $R$ 、 $AA^1$ 、 $AA^2$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$  のうち少なくとも1つの基がカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基を含有する化合物、すなわち一般式 (ID)



- (式中、 $R^D$ 、 $AA^{1D}$ 、 $AA^{2D}$ 、 $R^{7D}$ 、 $R^{8D}$  および  $R^{10D}$  はそれぞれ  $R$ 、 $A$ 、 $A^1$ 、 $AA^2$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^{10}$  と同じ意味を表わす。ただし、 $AA^{1D}$  と  $AA^{2D}$  が同時に単結合を表わすことはなく、 $R^D$ 、 $AA^{1D}$ 、 $AA^{2D}$ 、 $R^{7D}$ 、 $R^{8D}$ 、 $R^{10D}$  のうち少なくとも1つの基がカルボキシ基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基を含有する基を表わすか、または  $R^D$  が水素原子を表わす。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、前記した方法に従って製造された一般式 (IC) で示される化合物のうち、 $R$ 、 $AA^{1C}$ 、 $AA^{2C}$ 、 $R^{7A}$ 、 $R^{8A}$ 、 $R^{10A}$  のうち少なくとも1つの基が保護されたカルボキシ基、水酸基、アミノ基、チオール基またはグアニジノ基を含有する化合物、すなわち一般式 (IC-1)



- (式中、 $R^{C-1}$ 、 $AA^{1C-1}$ 、 $AA^{2C-1}$ 、 $R^{7C-1}$ 、 $R^{8C-1}$  および  $R^{10C-1}$  はそれぞれ  $R^C$ 、 $AA^{1C}$ 、 $AA^{2C}$ 、 $R^{7A}$ 、 $R^{8A}$  および  $R^{10A}$  と同じ意味を表わす。ただし、 $R^{C-1}$ 、 $AA^{1C-1}$ 、 $AA^{2C-1}$ 、 $R^{7C-1}$ 、 $R^{8C-1}$  および  $R^{10C-1}$  が、少なくとも一つの保護されたカルボキシ基、水酸基、アミノ基、チオール基またはグアニジノ基を含有するか、または  $R^{C-1}$  がアミノ基の保護基を表わす。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をカルボキシ基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基の保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

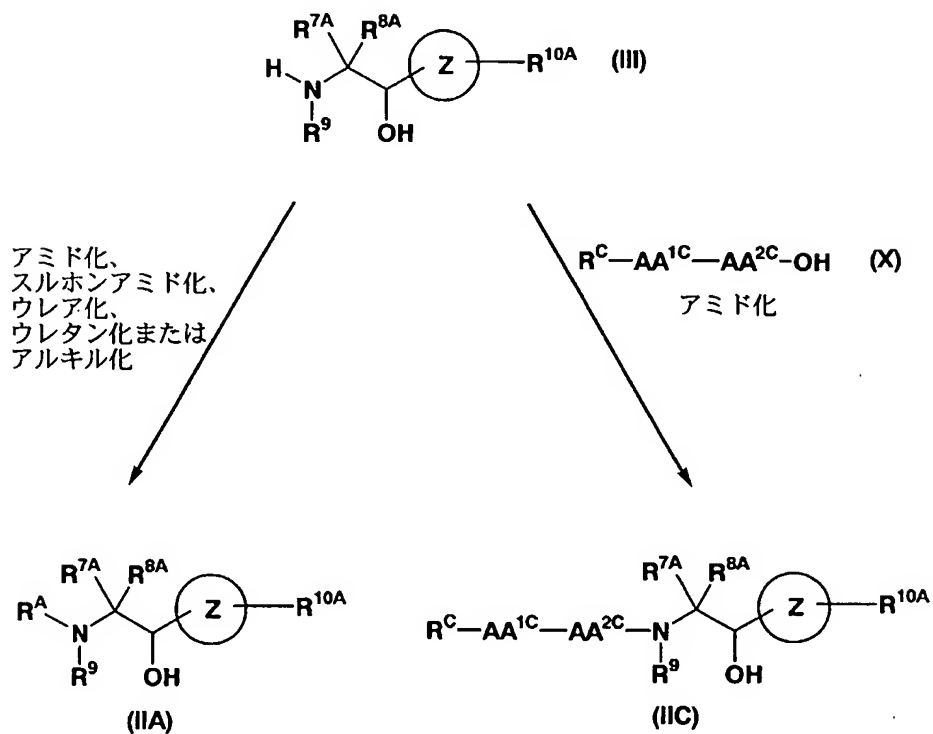
カルボキシ基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基の保護基



の脱保護反応は、前記した方法に従って行なわれる。

また、一般式 (IIA) および (IIC) で示される化合物は、以下の反応工程式 (1) に示される方法に従って製造することができる。

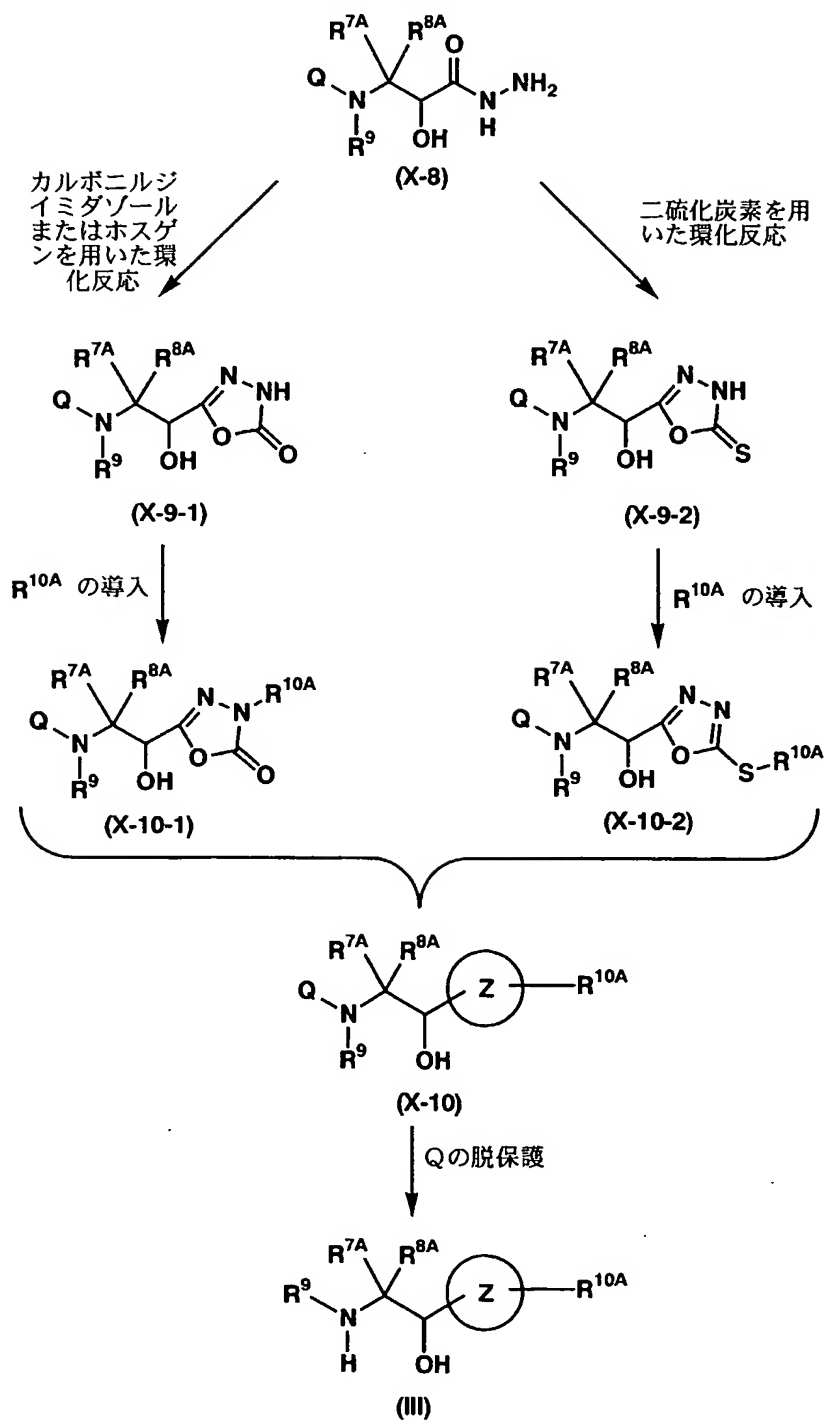
反応工程式 (1)



5 反応工程式 (1) 中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

一般式 (III) で示される化合物は、以下の反応工程式 (2) に示される方法に従って製造することができる。

## 反応工程式 (2)

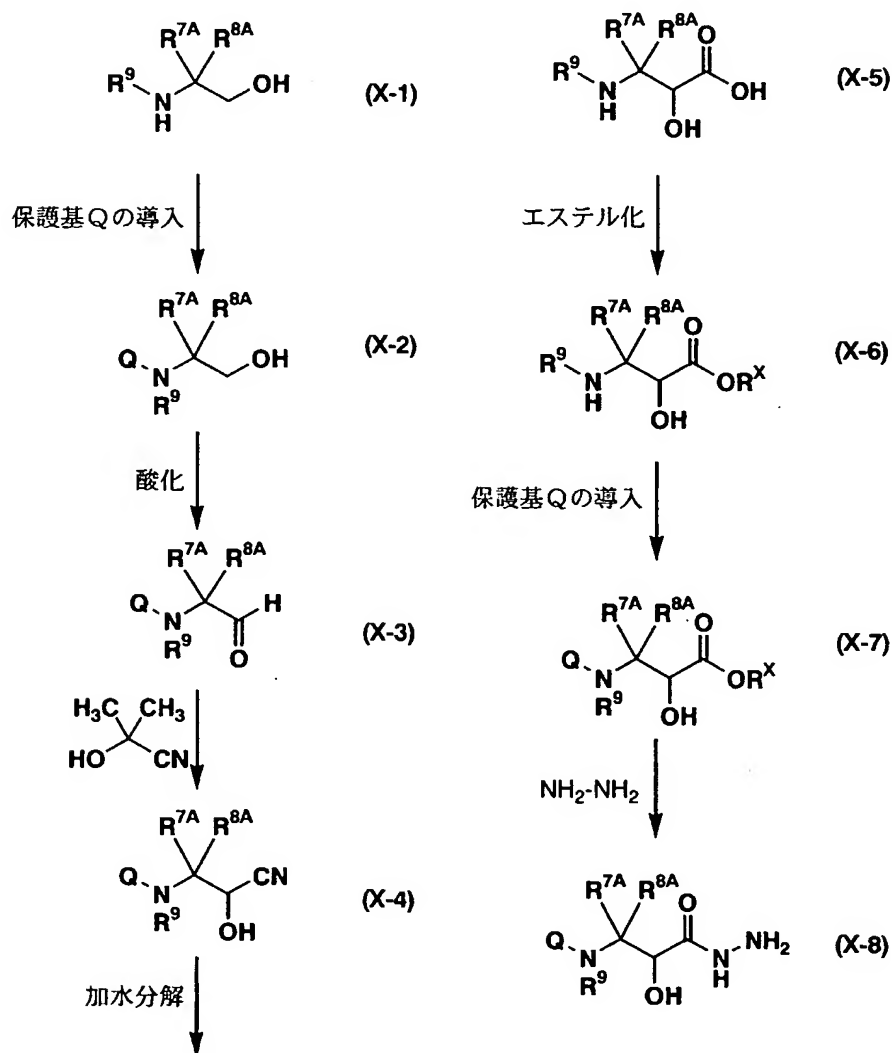


反応工程式 (2) 中、Qはt-ブトキシカルボニル基またはベンジルオキ

シカルボニル基を表わす。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

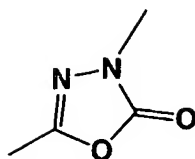
一般式 (X-8) で示される化合物は、以下の反応工程式 (3) に示される方法に従って製造することができる。

反応工程式 (3)

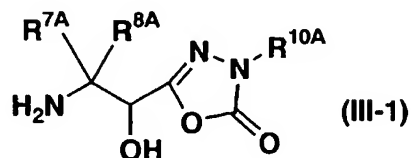


- 5 反応工程式 (3) 中、 $\text{R}^x$  はメチル基、エチル基または  $t$ -ブチル基を表わす。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

また、一般式 (III) で示される化合物のうち、Z 環が

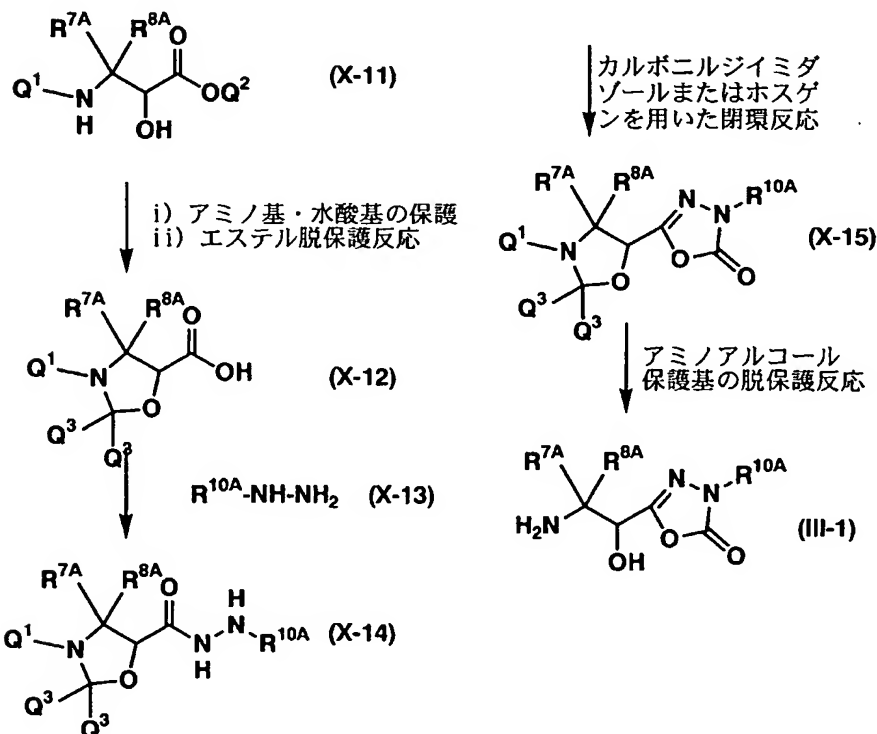


であり、 $R^9$ が水素原子である化合物、すなわち一般式 (III-1)



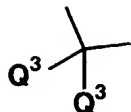
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以下  
5 下の反応工程式 (4) で示される方法によっても製造することができる。

#### 反応工程式 (4)



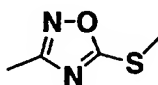
反応工程式 (4) 中、 $Q^1$ はt-ブトキシカルボニル基、 $Q^2$ はメチル基また

はエチル基、

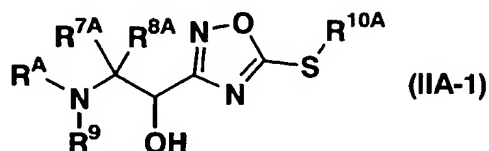


はアミノアルコールの保護基（例えば $Q^3$ はメチル基またはエチル基を表わす。）を表わすものとする。

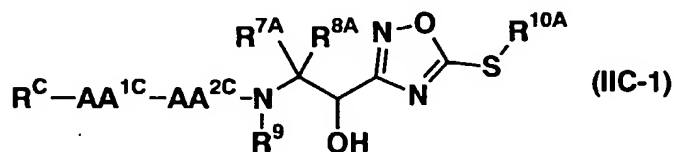
- 5      なお、一般式 (IIA) および一般式 (IIC) で示される化合物のうち、Zが



である化合物、すなわち一般式 (IIA-1)



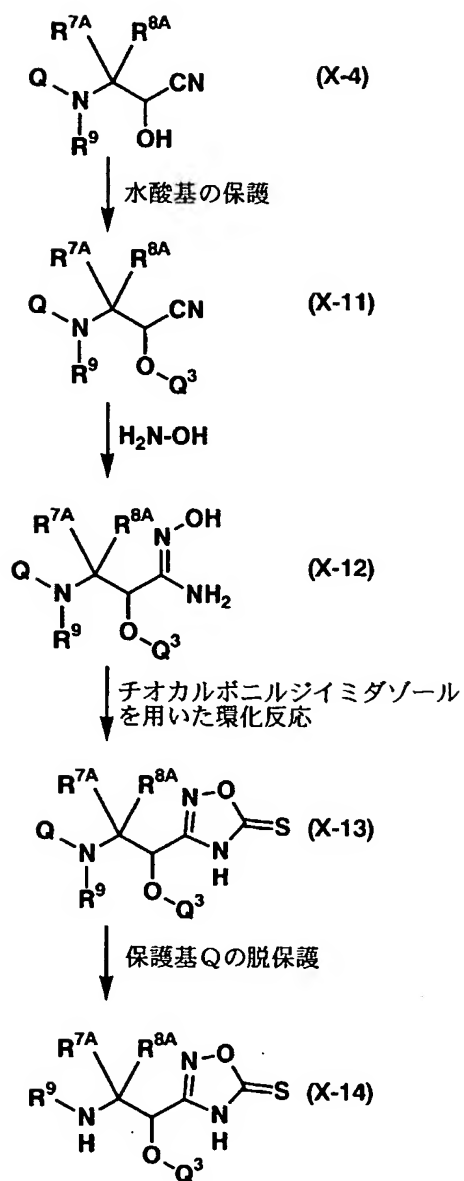
（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）および一般式 (IIC-1)



10

（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、以下の反応工程式 (5) および (6) に示される方法によっても製造することができる。

## 反応工程式 (5)





反応工程式(5)および(6)中、 $Q^3$ は水酸基の保護基(t-ブチルジメチルシリル基、トリメチルシリル基等)を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

出発原料である一般式(X)、(X-1)および(X-4)で示される化合物は、それ自体公知または公知の方法に従って製造することができる。

各反応工程式中の反応はすべて公知の方法に従って行なうことができる。また、本発明中における他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるかまたは公知の方法に従って製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

#### 15 [本発明化合物の薬理活性]

一般式(I)で示される本発明化合物がシステインプロテアーゼ阻害活性を有することは以下の実験で確認された。

##### (i) カテプシンK阻害活性の測定

カテプシンK酵素反応緩衝液(50 mmol/L 2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸、2 mmol/L エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、4 mmol/L ジチオスレイトール(DTT)を混合し、pH5.5に調整) 65  $\mu$ L、各種濃度システインプロテアーゼ阻害剤溶液5  $\mu$ L、各種濃度合成基質(t-ブチルオキシカルボニル-L-アラニル-グリシル-L-プロリル-L-アルギニン-4-メチル-クロマリル-7-アミド)溶液20  $\mu$ LとカテプシンK酵素液10  $\mu$ Lを混合し、37℃下で反応させた際に認められる蛍光強度の増加を励起波長( $E_x$ ) 355 nm、蛍光波長( $E_m$ ) 4



60 nmで測定した。基質および本発明化合物について、複数の適当な濃度の組合せで酵素反応を行ない、Dixon プロットを作製し、グラフの交点のX座標の絶対値を $K_i$ とした。

その結果、一般式 (I) で示される本発明化合物は、 $10 \mu\text{M}$ で50%以上の阻害活性を示すことを確認した。例えば、実施例3の化合物および実施例7(2)の化合物の阻害活性の $K_i$ 値は、それぞれ1.3 nM、14 nMであった。

(ii) カテプシンB阻害活性の測定

各種濃度合成基質（カルボベンズオキシ-L-アルギニル-L-アルギニン-4-メチルクロマリル-7-アミドあるいはカルボベンズオキシ-L-フェニルアラニル-L-アルギニン-4-メチルクロマリル-7-アミド）溶液 $10 \mu\text{L}$ 、各種濃度システインプロテアーゼ阻害剤溶液 $10 \mu\text{L}$ 、カテプシンB酵素反応緩衝液（ $400 \text{ mmol/L}$  酢酸、 $4 \text{ mmol/L}$  EDTA、 $8 \text{ mmol/L}$  DTTを混合し、pH5.5に調整） $70 \mu\text{L}$ およびカテプシンB酵素液 $10 \mu\text{L}$ を混合し、 $37^\circ\text{C}$ で反応させた際に認められる蛍光強度の増加を $E_x = 355 \text{ nm}$ 、 $E_m = 460 \text{ nm}$ で測定した。

その結果、一般式 (I) で示される本発明化合物は、 $10 \mu\text{M}$ で50%以上の阻害活性を示すことを確認した。例えば、実施例3(5)の化合物の阻害活性は、 $1 \mu\text{M}$ で100%であった。

(iii) カテプシンS阻害活性の測定

各種濃度合成基質（カルボベンズオキシ-L-ロイシル-L-ロイシル-L-アルギニン-4-メチルクロマリル-7-アミド）溶液 $10 \mu\text{L}$ 、各種濃度システインプロテアーゼ阻害剤溶液 $5 \mu\text{L}$ 、カテプシンS酵素反応緩衝液（ $100 \text{ mmol/L}$  リン酸ナトリウム、 $2 \text{ mmol/L}$  EDTA、 $2 \text{ mmol/L}$  DTTを混合し、pH6.5に調整） $75 \mu\text{L}$ およびカテプシンS酵素液 $10 \mu\text{L}$ を混合し、 $37^\circ\text{C}$ で反応させた際に認められる蛍光強度

の増加を  $E_x = 355 \text{ nm}$ 、 $E_m = 460 \text{ nm}$  で測定した。

その結果、一般式 (I) で示される本発明化合物は、 $10 \mu\text{M}$  で 50 % 以上の阻害活性を示すことを確認した。例えば、実施例 3 (7) の化合物の阻害活性は、 $1 \mu\text{M}$  で 100 % であった。

5 (iv) カテプシン L 阻害活性の測定

各種濃度合成基質 (カルボベンズオキシ-L-フェニルアラニル-L-アルギニン-4-メチル-クロマリル-7-アミドあるいはL-プロリル-L-フェニルアラニル-L-アルギニン-4-メチル-クロマリル-7-アミド) 溶液  $5 \mu\text{L}$ 、各種濃度システインプロテアーゼ阻害剤溶液  $5 \mu\text{L}$ 、カテ  
10 プシン L 酵素反応緩衝液 ( $400 \text{ mmol/L}$  酢酸、 $4 \text{ mmol/L}$  EDTA、 $8 \text{ mmol/L}$  DTT を混合し、 $\text{pH} 5.5$  に調整)  $80 \mu\text{L}$  および  
カテプシン L 酵素液  $10 \mu\text{L}$  を混合し、 $37^\circ\text{C}$  で反応させた際に認められる  
蛍光強度の増加を  $E_x = 355 \text{ nm}$ 、 $E_m = 460 \text{ nm}$  で測定した。

その結果、一般式 (I) で示される本発明化合物は、 $10 \mu\text{M}$  で 50 % 以  
15 上の阻害活性を示すことを確認した。例えば、実施例 1 (21) の化合物の  
阻害活性は、 $1 \mu\text{M}$  で 92 % であった。

(v) カルパイン阻害活性の測定

カルシウム依存性プロテアーゼ、生物化学実験法 蛋白分解酵素 I, 57  
(1993) に示された方法を用いて活性を測定した。

20 (vi) カスパーゼ-1 阻害活性の測定

カスパーゼ-1 酵素反応液 ( $20 \text{ mmol/L}$  4-(2-ヒドロキシエ  
チル)-1-ピペラジエタンスルホン酸・水酸化ナトリウム緩衝液  $\text{pH} 7.4$ 、  
 $10 \text{ mmol/L}$  塩化カリウム、 $1.5 \text{ mmol/L}$  塩化マグネシウム、 $0.1$   
 $\text{mmol/L}$  EDTA、10 % グリセロール)  $50 \mu\text{L}$  と各種濃度のシス  
25 テインプロテアーゼ阻害剤溶液  $50 \mu\text{L}$ 、カスパーゼ-1 酵素液  $50 \mu\text{L}$  お  
よび各種濃度合成基質 (アセチル-L-チロシニル-L-バリニル-L-ア

ラニル-L-アスパラギン酸-4-メチルクロマリル-7-アミド) 溶液  
100  $\mu$ L を 37℃ で反応させた際の反応液中の蛍光強度を  $E_x = 355$  nm、 $E_m = 460$  nm で測定した。

(vii) マウス頭頂骨器官培養系を用いた骨吸収抑制作用の検討

- 5     マウス新生児の頭蓋骨片をシステインプロテアーゼ阻害剤を含む培養液  
(D-Minimal essential medium にペニシリンGカリウム (終濃度 100 U/mL)、硫酸ストレプトマイシン (終濃度 0.1 mg/mL)、ウシ血清アルブミン  
(終濃度 0.1%)、グルタミン (終濃度 0.3 mg/mL) を混合) で刺激剤 (副  
甲状腺ホルモン (PTH) またはアロチノイド) とともに 37℃ で培養し、  
10    培地のカルシウム濃度を測定した。

(viii) ウサギ破骨細胞を用いた骨吸収窩形成試験

- ウサギの骨より採取した破骨細胞をウシ皮質骨、象牙あるいは歯クジラの  
歯のスライス上に播種し、各種濃度システインプロテアーゼ阻害剤を含む培  
養液 ( $\alpha$ -Minimal essential medium に終濃度 5% でウシ胎仔血清を混合) 中で  
15    37℃ 下で培養後、破骨細胞によってスライス上に形成される吸収窩を観察  
するとともに、培養液中の I 型コラーゲン C 末端テロペプチド (CTX) 濃  
度を測定した。

(ix) 抗原感作マウス脾細胞を用いた免疫反応抑制効果の検討

- 卵白アルブミン (OVA) で複数回感作したマウスから脾臓細胞を採取し、  
20    これを OVA で刺激した際に惹起される免疫反応に対するシステインプロテ  
アーゼ阻害剤の抑制効果を、培養液の各種サイトカイン濃度あるいは免疫グ  
ロブリン濃度を指標に検討した。

(x) ラット PTH 高カルシウム血症モデルを用いた骨吸収抑制効果の検討

- ラットに 30  $\mu$ g/mL の副甲状腺ホルモン (PTH) 溶液を静脈内投与  
25    することによって促進される骨吸収に対するシステインプロテアーゼ阻害剤  
(強制経口投与、腹腔内投与) の効果を血中カルシウム濃度を指標に検討し

た。

(xi) T P T x ラット P T H r P 誘発高カルシウム血症モデルを用いた骨吸収効果の検討

- 5 絶食した甲状腺および副甲状腺を摘出したラットに副甲状腺ホルモン関連ペプチド (P T H r P) を皮下投与することによって促進される骨吸収に対するシステインプロテアーゼ阻害剤 (強制経口投与、副腔内投与) の効果を血中カルシウム濃度を指標に測定した。

[毒性]

- 10 本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

産業上の利用可能性

[医薬品への適用]

- 一般式 (I) で示される本発明化合物は、システインプロテアーゼ阻害作用を有するため、炎症性疾患 (歯周病、関節炎、炎症性腸疾患、感染症、肺炎、肝炎、糸球体腎炎、心内膜炎、心筋炎等)、アポトーシスによる疾患 (移植片対宿主病、臓器移植による拒絶反応、後天性免疫不全症候群 (A I D S)、A I D S 関連疾患 (A R C)、成人 T 細胞白血病、毛様細胞白血病、脊髄症、呼吸器障害、関節症、H I V または H T L V - 1 関連疾患 (ブドウ膜炎等)、
- 15 ウイルス関連疾患 (C 型肝炎等)、ガン、膠原病 (全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ等)、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、突発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、自己免疫疾患 (インスリン依存型 (I 型) 糖尿病等)、血小板減少を伴う各種疾患 (骨髄異形成症候群、周期性血小板減少症、再生不良貧血、突発性血小板減少症、汎発性血管内凝固症 (D I C) 等)、A 型、B 型、C 型、F 型等の
- 20 ウイルス性や薬剤性の肝炎および肝硬変の肝疾患、アルツハイマー病、アル

ツハイマー性老年痴呆症等の痴呆症、脳血管傷害、神経変性疾患、成人呼吸  
急迫症候群、感染症、前立腺肥大症、子宮筋腫、気管支喘息、動脈硬化症、  
各腫先天性奇形症、腎炎、老人性白内障、慢性疲労症候群、筋ジストロフィー、  
末梢神経傷害等)、免疫応答の異常による疾患(移植片対宿主病、臓器移  
5 植による拒絶反応、アレルギー性疾患(気管支喘息、アトピー性皮膚炎、ア  
レルギー性鼻炎、花粉症、ハウスダストによる疾患、過敏性肺炎、食物ア  
レルギー等)、乾癬、慢性関節リウマチ等)、自己免疫性疾患(インスリン依存  
性(I型)糖尿病、全身性エリテマトーデス、橋本病、多発性硬化症等)、生  
体構成蛋白質の分解による疾患(筋ジストロフィー、白内障、歯周病、胆汁  
10 酸による肝細胞傷害(胆汁鬱滞性肝硬変等)、肺胞弾性線維の分解(肺気腫等)、  
虚血性疾患(脳虚血、虚血再灌流による脳障害、心筋梗塞、虚血性肝臓障害  
等)、ショック(敗血性ショック、全身性炎症反応症候群、エンドトキシンシ  
ョック、アシドーシス等)、循環器系異常(動脈硬化症、経皮経血管冠動脈形  
成術(PTCA)後再狭窄等)、血液凝固系の異常(血小板減少性紫斑病、溶  
15 血性尿毒症症候群等)、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群(AIDS)および  
AIDS関連疾患(ARC)、寄生虫性疾患(マラリア症等)、神経変性性疾  
患(アルツハイマー型痴呆症、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、多発  
性硬化症、外傷性脳傷害、外傷性脊髄傷害等)、肺傷害(肺線維症等)、骨吸  
収性疾患(骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、関節炎、変形性関節症、高カルシ  
20 ウム血症、癌腫の骨転移等)、内分泌亢進性疾患(甲状腺機能亢進症等)など  
の疾患の予防および/または治療剤として有用である。

一般式(I)で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩、また  
はその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経  
口または非経口の形で投与される。

25 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異  
なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、

1 日 1 回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1 回につき、0.1mg から 1 0 0 mg の範囲で、1 日 1 回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または 1 日 1 時間から 2 4 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

- 5      もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

- 10      経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

- このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結  
15      晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼ  
20      ラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また 2 以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

- 経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、  
25      シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノー

ルまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

5 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助  
10 剤(グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等)、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

15 非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。ス  
20 プレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

発明を実施するための最良の形態

25 以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

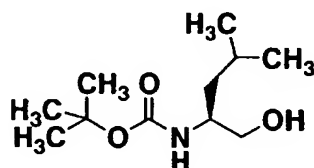
クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されるカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。TBSはt-ブチルジメチルシリル基を表わす。

5

### 参考例 1

(2S)-2-(N-t-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタノール



- 10 (2S)-2-アミノ-4-メチルペンタノール ((L)-ロイシノール)  
(20 g) のテトラヒドロフラン (1000 ml) 溶液にジ-t-ブチルジカーボネート (43 ml) を 0℃ で滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物を得た。

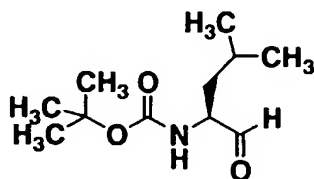
TLC: Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール=10:1);

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.58 (br, 1H), 3.81-3.45 (m, 3H), 1.80-1.60 and 1.37-1.25 (each m, totally 3H), 1.45 (s, 9H), 0.95-0.91 (m, 6H)。

### 参考例 2

(2S)-2-(N-t-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタノール

20





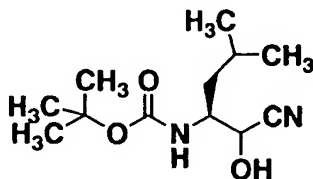
参考例 1 で製造した粗生成物のジメチルスルホキシド (344 ml) 溶液  
 にトリエチルアミン (72 ml) および三酸化硫黄・ピリジン錯体 (82 g)  
 のジメチルスルホキシド (280 ml) 溶液を室温に加え、1 時間攪拌した。  
 反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% クエン酸  
 5 水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリ  
 ウムで乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物を得  
 た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9.59 (s, 1H), 4.91 (br, 1H), 4.12 (br, 1H), 1.80-1.60 and  
 10 1.40-1.30 (each m, totally 3H), 1.46 (s, 9H), 1.00-0.87 (m, 6H)。

### 参考例 3

(3S) - 3 - (N - t - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - ヒドロキシー  
 5 - メチルヘキサンニトリル



15

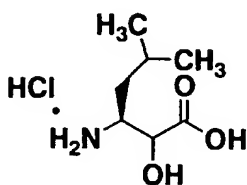
参考例 2 で製造した粗生成物のメタノール (180 ml) 溶液にアセトン  
 シアノヒドリン (19 ml) および炭酸カリウム (4.7 g) を 0℃ で加え、室  
 温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルと水で抽出し  
 た。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリ  
 20 ウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n  
 -ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化  
 合物 (33.6 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  4.85-4.80 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.00-3.70 (m, 1H), 1.80-1.40 (m, 3H), 1.45 and 1.43 (each s, totally 9H), 1.00-0.90 (m, 6H)。

#### 参考例 4

- 5 (3S) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチルヘキサン酸・塩酸塩

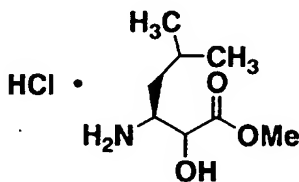


参考例 3 で製造した化合物 (33.6 g) に濃塩酸 (300 ml) を加え、80℃で5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物を得た。

- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム : メタノール : 水 = 6 : 4 : 1)。

#### 参考例 5

(3S) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチルヘキサン酸 メチルエステル・塩酸塩



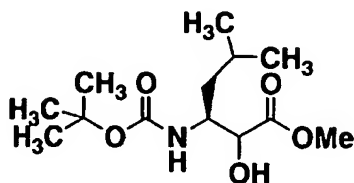
15

塩化チオニル (92 ml) をメタノール (1000 ml) に -40℃で滴下し、10分間攪拌した。その溶液を参考例 4 で製造した化合物のメタノール (250 ml) 溶液に -10℃で滴下し、室温で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物を得た。

- 20 TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール : 水 = 6 : 4 : 1)。

参考例 6

(3 S) - 3 - (N - t - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - ヒドロキシ -  
5 - メチルヘキサン酸・メチルエステル



5

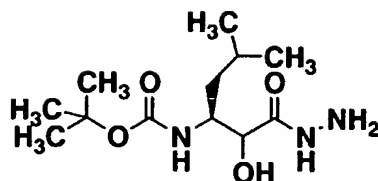
参考例 5 で製造した化合物の粗生成物 (32 g) の塩化メチレン (300 ml) 溶液にトリエチルアミン (20 ml) およびジ-tert-ブチルカーボネート (34 ml) を 0℃ で加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (28 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 and 0.35 (n-ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.10-4.09 (m, 1H), 4.04-3.95 and 3.93-3.85 (each m, totally 1H), 3.72 and 3.70 (each s, totally 3H), 1.70-1.08 (m, 3H), 1.43 and 1.40 (each s, totally 9H), 0.98-0.82 (m, 6H)。

参考例 7

20 (3 S) - 3 - (N - t - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - ヒドロキシ -  
5 - メチルヘキサン酸・ヒドラジド



- 抱水ヒドラジン（99 ml）に参考例6で製造した化合物（28 g）のメタノール溶液（110 ml）を0℃で滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物（21 g）を得た。

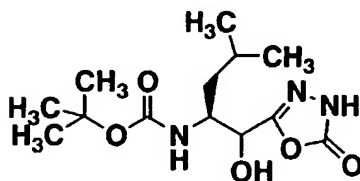
TLC: R<sub>f</sub> 0.40（クロロホルム：メタノール：水＝9：1：0.1）；

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 4.10 (d, J = 3.6 Hz, 0.5H), 4.00-3.90 (m, 1.5H), 1.70-1.30 (m, 3H), 1.43 and 1.41 (each s, totally 9H), 0.95-0.88 (m, 6H)。

10

#### 参考例8

(2S)-2-(N-tert-butoxycarbonylamino)-4-methyl-1-(2-oxiso-1,3,4-oxisazolin-5-yl)pentanol



- 15 参考例7で製造した化合物（20 g）および1,1-カルボニルジイミダゾール（14 g）のテトラヒドロフラン（400 ml）溶液にトリエチルアミン（12 ml）を0℃に加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製し、以下の物性値を有する標題
- 20

化合物 (17 g) を得た。

TLC : Rf 0.50 and 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  4.87 and 4.80 (each brd, each J = 9.3 Hz, totally 1H), 4.60-4.50

(m, 1H), 4.10-3.90 (m, 1H), 1.80-1.30 (m, 3H), 1.45 and 1.41 (each s, totally 9H),

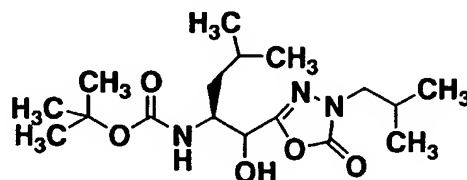
5 1.00-0.80 (m, 6H)。

### 参考例 9

(2S) - 2 - (N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 4-メチル-1-

[3-2-メチルプロピル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-

10 5-イル] ペンタノール



参考例 8 で製造した化合物 (4.5 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (4

4 ml) 溶液に炭酸カリウム (4.1 g) を加え、0℃で30分間攪拌した。反

応混合物にヨウ化イソブチル (2.0 ml) を加え、50℃で6時間攪拌した。

15 反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化

ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル =

2 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (5.2 g) を得た。

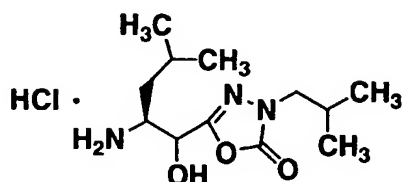
TLC : Rf 0.35 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  4.80-4.50 (m, 2H), 4.10-3.80 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 2H),

2.10-2.05 (m, 1H), 1.70-1.30 (m, 3H), 1.45 and 1.40 (s, 9H), 1.00-0.90 (m, 12H)。

### 参考例 10

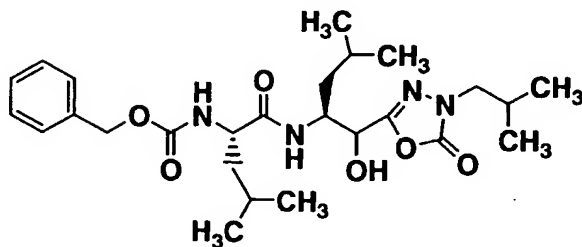
(2S)-2-アミノ-4-メチル-1-[3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル]ペンタノール・塩酸塩



- 5 参考例9で製造した化合物(1.01g)のメタノール(3ml)溶液に4N塩酸-酢酸エチル溶液(11ml)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物を得た。  
TLC: Rf 0.46 (クロロホルム:メタノール:水=6:4:1)。

#### 10 参考例11

(2S)-N-[(2S)-1-ヒドロキシ-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



15

参考例10で製造した化合物のN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)溶液をN-ベンジルオキシカルボニル-(L)-ロイシン(901mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(581mg)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(651mg)のN,N

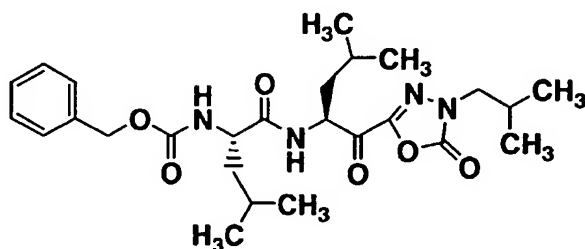
ージメチルホルムアミド（4 m l）溶液に 0℃で滴下し、さらにN-メチル  
 モルホリン（0.37m l）を 0℃で加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水  
 を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、  
 水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、  
 5 濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢  
 酸エチル＝2：1）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（1.28 g）を  
 得た。

TLC：R<sub>f</sub> 0.70（n-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

NMR（CDCl<sub>3</sub>）：δ 7.40-7.30（m, 5H），6.50-6.38（m, 1H），5.20-5.08（m, 3H），  
 10 4.60-4.10（m, 3H），3.50-3.40（m, 2H），2.20-2.00（m, 1H），1.70-1.20（m, 6H），1.00-  
 0.80（m, 18H）。

### 実施例 1

（2S）-N-〔（2S）-2-（4-メチル-1-（3-（2-メチルプロ  
 15 ピル）-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル）-1-オ  
 キソ-2-ペンチル〕-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチル  
 ペンタンアミド



参考例 11で製造した化合物（1.23 g）の塩化メチレン（17 m l）溶液に  
 20 TEMPO試薬（2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ,  
 フリーラジカル）（38 mg）および（ジアセトキシヨード）ベンゼン（1.57  
 g）を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム

水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物（1.12 g）を得た。

5 TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-7.30 (m, 5H), 6.51 (brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.33 (ddd, J = 9.9, 7.5, 4.2 Hz, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.28-4.15 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 1.75-1.43 (m, 6H), 1.00-0.88 (m, 18H)。

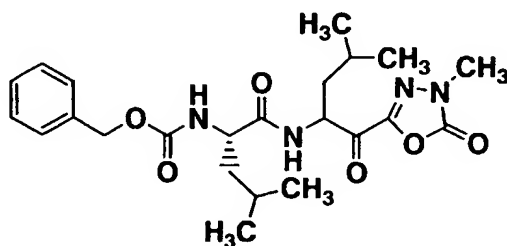
10

#### 実施例 1 (1) ~ 実施例 1 (22)

参考例 8 で製造した化合物または 2-(*N*-*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチル-1-(2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)ペンタノール、および臭化イソブチルまたは相当するハロゲン  
 15 化物を用いて、参考例 9 → 参考例 10 → 参考例 11 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

#### 実施例 1 (1)

(2*S*)-*N*-[4-メチル-1-(3-メチル-2-オキソ-1,3,4-  
 20 -オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ペン  
 ジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド





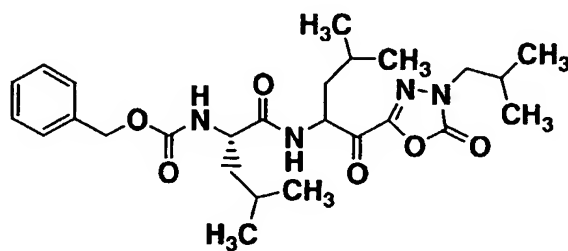
TLC : R f 0.52 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.35 (s, 5H), 6.67 and 6.50 (each brd, J = 6.6 Hz, totally 1H), 5.30 (m, 1H), 5.20-5.03 (m, 3H), 4.22 (m, 1H), 3.55 and 3.54 (each s, totally 3H), 1.84-1.40 (m, 6H), 1.05-0.84 (m, 12H)。

5

#### 実施例 1 (2)

(2S)-N-[4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



10

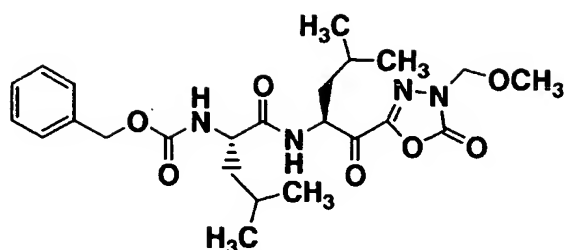
TLC : R f 0.21 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.35 (s, 5H), 6.61 and 6.43 (each br, totally 1H), 5.33 (m, 1H), 5.15-4.95 (m, 3H), 4.21 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.78-1.42 (m, 6H), 1.04-0.84 (m, 18H)。

15

#### 実施例 1 (3)

(2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-メトキシメチル-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



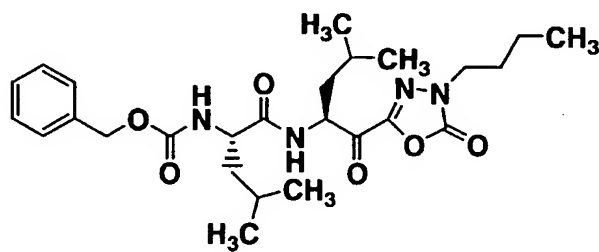
TLC : R f 0.67 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.35 (s, 5H), 6.59 (brd, J = 6.3 Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.20-5.09 (m, 5H), 4.21 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.80-1.40 (m, 6H), 1.02-0.88 (m, 12H).

5

#### 実施例 1 (4)

(2S)-N-[(2S)-1-(3-ブチル-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



10

TLC : R f 0.67 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

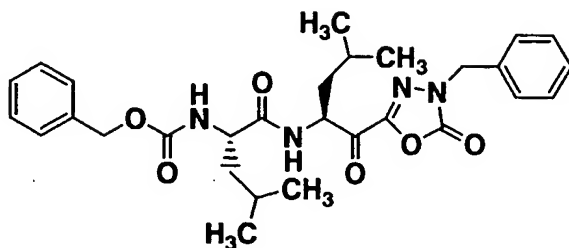
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.35 (s, 5H), 6.43 (brd, J = 7.2 Hz, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.18-5.05 (m, 3H), 4.20 (m, 1H), 3.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.83-1.31 (m, 10H), 1.02-0.88 (m, 15H).

15

#### 実施例 1 (5)

(2S)-N-[(2S)-1-(3-ベンジル-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル]

－ 2 －ベンジルオキシカルボニルアミノ－ 4 －メチルペンタンアミド



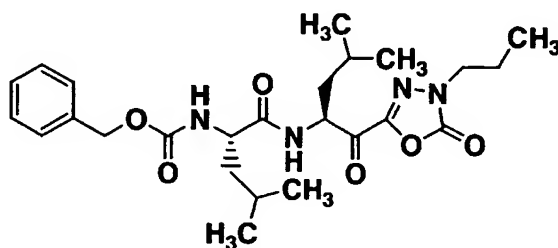
TLC : R f 0.38 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.19 (m, 10H), 6.42 (brd, J = 8.2 Hz, 1H), 5.30 (m, 1H),

5 5.18-5.05 (m, 3H), 5.03 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H),  
1.80-1.40 (m, 6H), 1.00-0.88 (m, 12H)。

#### 実施例 1 (6)

(2S)-N-[(2S)-4-methyl-1-oxo-1-(3-propyl-2-oxo-1,3,4-oxisazolin-5-yl)-2-pentyl]  
10 2-oxo-1,3,4-oxisazolin-5-yl)-2-benzyloxycarbonyl-L-proline derivative  
－ 2 －ベンジルオキシカルボニルアミノ－ 4 －メチルペンタンアミド



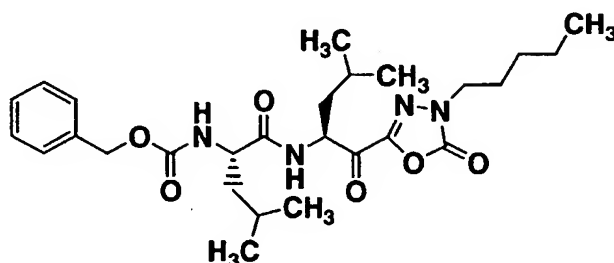
TLC : R f 0.40 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.35 (s, 5H), 6.47 (brd, J = 7.0 Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.16-

15 5.00 (m, 3H), 4.20 (m, 1H), 3.81 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.80-1.40 (m, 6H),  
1.00-0.88 (m, 15H)。

#### 実施例 1 (7)

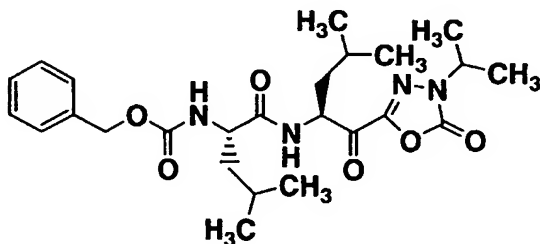
(2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-ペンチル-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



- 5 TLC: R<sub>f</sub> 0.47 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35 (s, 5H), 6.63 and 6.43 (each brd, J = 8.0 Hz, totally 1H), 5.34 (m, 1H), 5.20-5.05 (m, 3H), 4.20 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 1.80 (quintet, J = 4.2 Hz, 2H), 1.73-1.30 (m, 10H), 1.00-0.88 (m, 15H)。

#### 10 実施例 1 (8)

(2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(1-メチルエチル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



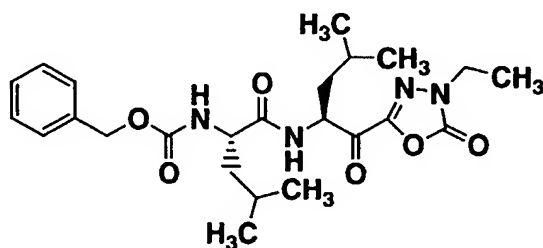
15

TLC: R<sub>f</sub> 0.75 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.30 (m, 5H), 6.48 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.42-5.32 (m, 1H),

5.18-5.03 (m, 3H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.28-4.17 (m, 1H), 1.78-1.40 (m, 6H), 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.00-0.93 (m, 12H)。

### 実施例 1 (9)

- 5 (2S)-N-[(2S)-1-(3-エチル-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド

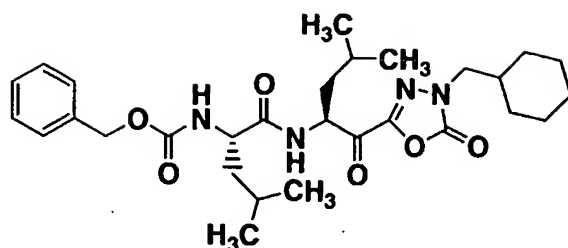


TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.35 (m, 5H), 6.43 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.20-5.02 (m, 3H), 4.20 (m, 1H), 3.90 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.78 -1.45 (m, 6H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05-0.83 (m, 12H)。

### 実施例 1 (10)

- 15 (2S)-N-[(2S)-1-(3-シクロヘキシルメチル-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



TLC : R f 0.36 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

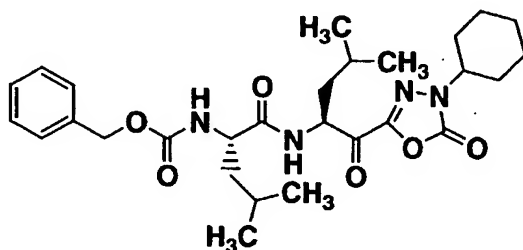
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.35 (s, 5H), 6.62 and 6.46 (each brd, J = 8.2 Hz, totally 1H),

5.35 (m, 1H), 5.20-5.00 (m, 3H), 4.21 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 12.3, 7.2 Hz, 1H), 3.65

5 (dd, J = 12.3, 7.2 Hz, 1H), 1.97-0.90 (m, 29H)。

#### 実施例 1 (11)

(2S)-N-[(2S)-1-(3-シクロヘキシル-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



TLC : R f 0.50 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-7.30 (m, 5H), 6.45 (brd, J = 6.3 Hz, 1H), 5.40-5.30 (m,

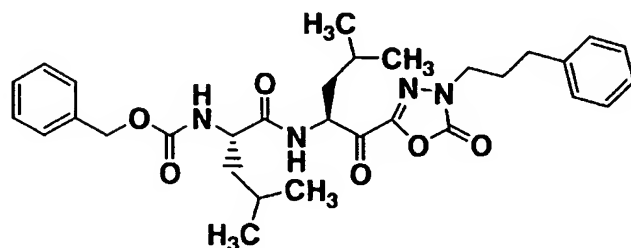
1H), 5.18-5.07 (m, 3H), 4.27-4.15 (m, 1H), 4.04 (tt, J = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 2.00-1.83

15 (m, 4H), 1.80-1.20 (m, 12H), 1.00-0.90 (m, 12H)。

#### 実施例 1 (12)

(2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-(3-フェ

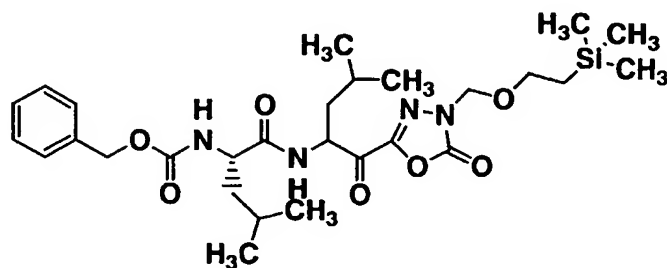
ニルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド



- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-7.15 (m, 10H), 6.49 (brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.38-5.28 (m, 1H), 5.18-5.02 (m, 3H), 4.27-4.13 (m, 1H), 3.86 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.15 (quintet, J = 7.5 Hz, 2H), 1.75-1.45 (m, 6H), 1.00-0.92 (m, 12H)。

#### 10 実施例 1 (13)

(2S) - N - [4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド



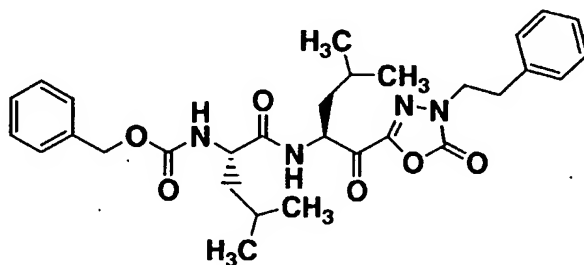
15

TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.36 and 7.35 (each s, totally 5H), 6.67 and 6.53 (brd, J = 7.8

Hz, totally 1H), 5.40-5.00 (m, 6H), 4.30-4.10 (m, 1H), 3.72 and 3.71 (each t, J = 8.3 Hz, totally 2H), 1.80-1.40 (m, 6H), 1.10-0.80 (m, 14H), 0.02 (s, 9H)。

#### 実施例 1 (14)

- 5 (2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-フェネチル-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



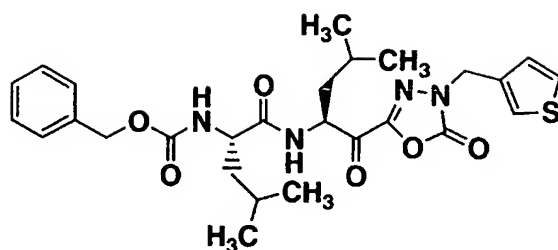
TLC: R<sub>f</sub> 0.75 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1);

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.18 (m, 10H), 6.50 (brd, J = 6.6 Hz, 1H), 5.29 (ddd, J = 9.9, 6.6, 4.5 Hz, 1H), 5.20-5.05 (m, 3H), 4.28-4.16 (m, 1H), 4.17-4.00 (m, 2H), 3.11 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.70-1.40 (m, 6H), 1.00-0.85 (m, 12H)。

#### 実施例 1 (15)

- 15 (2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-(チオフェン-3-イルメチル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



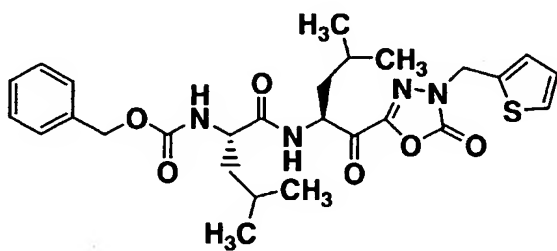


TLC : R f 0.41 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-7.25 (m, 7H), 7.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.62 and 6.45  
 (each m, totally 1H), 5.30 (m, 1H), 5.20-4.80 (m, 5H), 4.20 (m, 1H), 1.78-1.40 (m,  
 5 6H), 1.03-0.84 (m, 12H)。

#### 実施例 1 (16)

(2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-(チオフェン-2-イルメチル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-  
 10 イル)-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチ  
 ルペンタンアミド

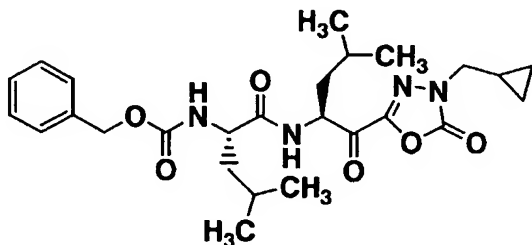


TLC : R f 0.39 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-7.26 (m, 6H), 7.15 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 4.8,  
 15 3.3 Hz, 1H), 6.60 and 6.43 (each m, totally 1H), 5.30 (m, 1H), 5.23-4.95 (m, 5H),  
 4.20 (m, 1H), 1.80-1.40 (m, 6H), 1.03-0.83 (m, 12H)。

#### 実施例 1 (17)

(2S)-N-[(2S)-1-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



5

TLC: R<sub>f</sub> 0.75 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);

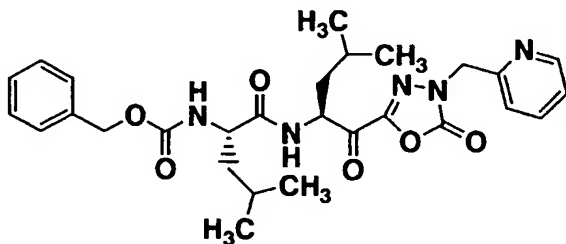
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.30 (m, 5H), 6.52 (brd, J = 6.8 Hz, 1H), 5.41-5.30 (m, 1H), 5.10-5.02 (m, 3H), 4.30-4.12 (m, 1H), 3.76 (dd, J = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 1.80-1.42 (m, 6H), 1.36-1.18 (m, 1H), 1.03-0.82 (m, 12H), 0.70-0.60 (m, 2H), 0.48-0.38 (m, 2H).

10

#### 実施例 1 (18)

(2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-(ピリジン-2-イルメチル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド

15



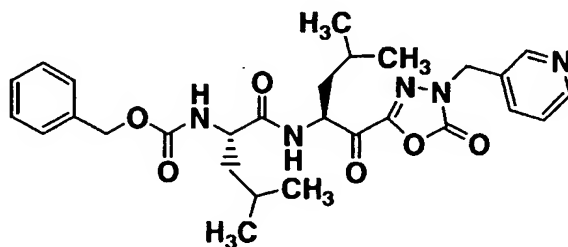
TLC: R<sub>f</sub> 0.70 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (dt, J = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 6H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (brd, J = 7.4 Hz, 1H), 5.30-5.20 (m, 2H), 5.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.30-4.10 (m, 1H), 1.90-1.40 (m, 6H), 0.98-0.82 (m, 12H)。

5

### 実施例 1 (19)

(2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-(ピリジン-3-イルメチル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチル  
10 ペンタンアミド



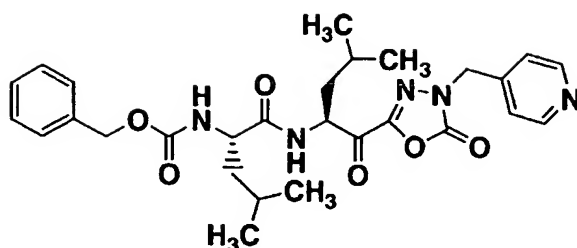
TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 6H), 6.59 (brd, J = 7.0 Hz, 1H), 5.30-5.10 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.03 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.30-4.10 (m, 1H), 1.90-1.40 (m, 6H), 1.00-0.80 (m, 12H)。

15

### 実施例 1 (20)

(2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-(ピリジン-4-イルメチル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチル  
20 ペンタンアミド

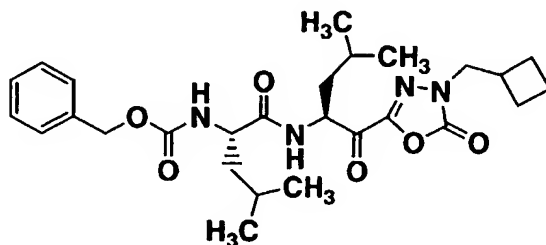


TLC : R<sub>f</sub> 0.70 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.66 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.40-7.30 (m, 5H), 7.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.58 (brd, J = 6.3 Hz, 1H), 5.30-5.20 (m, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 5.13 (s, 2H),  
 5 5.02 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 1.70-1.40 (m, 6H), 1.00-0.85 (m, 12H)。

#### 実施例 1 (21)

(2S)-N-[(2S)-1-(3-シクロブチルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド

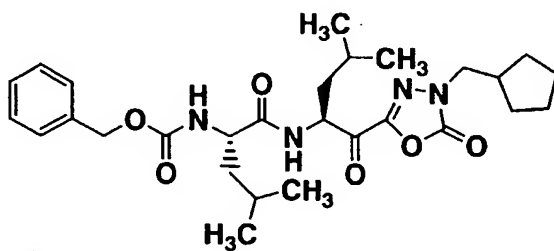


TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-7.30 (m, 5H), 6.53 (brd, J = 7.2 Hz, 1H), 5.38-5.29 (m, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.28-4.17 (m, 1H), 3.87 (dd, J = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.20-2.00 and 2.00-1.75 (each m, totally 6H), 1.70-1.40 (m, 6H), 1.00-0.85 (m, 12H)。

実施例 1 (22)

(2S)-N-[(2S)-1-(3-シクロペンチルメチル-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



TLC: R<sub>f</sub> 0.55 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

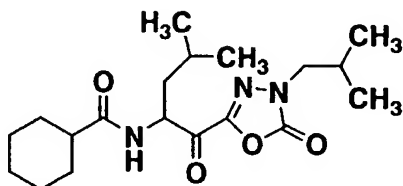
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.30 (m, 5H), 6.54 (brd, J = 7.2 Hz, 1H), 5.34 (ddd, J = 9.6, 7.2, 3.6 Hz, 1H), 5.20-5.05 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.30-4.15 (m, 1H), 3.79 (dd, J = 13.8, 7.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 13.8, 7.8 Hz, 1H), 2.43-2.30 (m, 1H), 1.85-1.25 (m, 14H), 1.00-0.82 (m, 12H).

実施例 2 ~ 実施例 2 (24)

15 参考例 10 で製造した化合物または 2-アミノ-4-メチル-1-[3-(2-メチル)プロピル-2-オキソ-(1,3,4-オキサジアゾリン)-5-イル]ペンタノール・塩酸塩、および N-ベンジルオキシカルボニル-(L)-ロイシンの代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、参考例 11 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本  
20 発明化合物を得た。

実施例 2

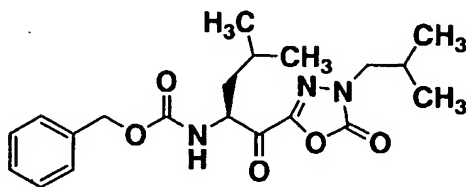
N-〔4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル〕シクロヘキシルカルボキシアミド



- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.39 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.12-2.10 and 1.90-1.20 (each m, totally 15H), 1.00-0.96 (m, 12H)。

10 実施例 2 (1)

N-〔(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル〕ベンジルオキシカルボキシアミド

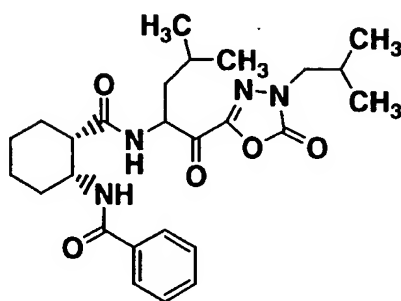


- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.35 (s, 5H), 5.21 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.84-1.43 (m, 3H), 1.08-0.90 (m, 12H)。

実施例 2 (2)

- 20 1-〔(1S, 2R)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル〕-N-〔4-

メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド

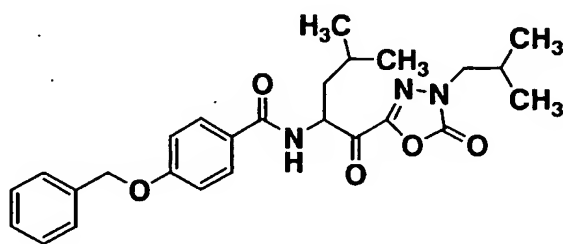


- 5 TLC: R<sub>f</sub> 0.55 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.83-7.74 (m, 2H), 7.52-7.37 (m, 3H), 7.17-7.12 (m, 1H), 6.23 and 6.17 (each d, each J = 7.0 and 7.6 Hz, totally 1H), 5.40-5.20 (m, 1H), 4.42-4.25 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 2H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.23-1.25 (m, 12H), 1.00-0.82 (m, 12H).

10

### 実施例2(3)

N-[4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-4-ベンジルオキシベンズアミド



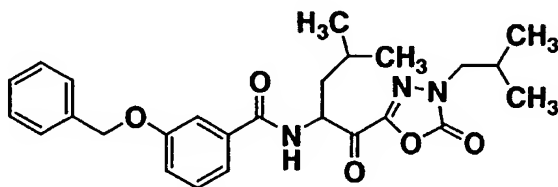
15

TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1);  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45-7.30 (m, 5H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz,

2H), 6.57 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.57 (ddd,  $J = 9.3, 8.1, 3.9$  Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.70 (dd,  $J = 14.1, 7.2$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 14.1, 7.2$  Hz, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.90-1.58 (m, 3H), 1.06-0.90 (m, 12H)。

#### 5 実施例 2 (4)

N- [4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-3-ベンジルオキシベンズアミド



10 TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

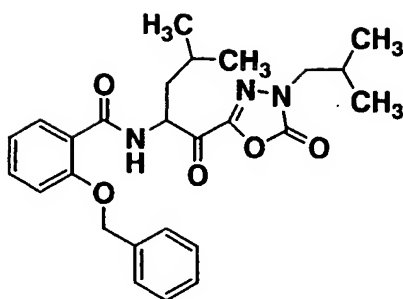
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.47-7.30 (m, 8H), 7.18-7.10 (m, 1H), 6.63 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.58 (ddd,  $J = 9.9, 7.8, 3.9$  Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.70 (dd,  $J = 14.1, 7.2$  Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J = 14.1, 7.2$  Hz, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.87-1.58 (m, 3H), 1.05 (d,  $J = 6.0$  and  $6.6$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 6.0$  and  $6.6$  Hz, 9H)。

15

#### 実施例 2 (5)

N- [4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシベンズアミド



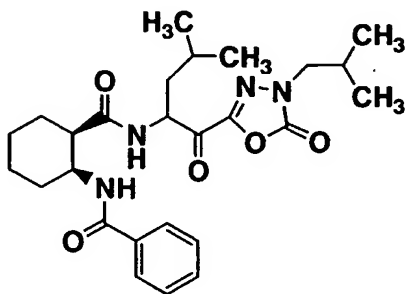


TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.37 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (dt, J = 1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.55-7.38 (m, 5H), 7.12-7.08 (m, 2H), 5.36 (dt, J = 6.3, 3.9 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 2.23-2.08 (m, 1H), 1.50-1.10 (m, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

#### 10 実施例 2 (6)

1 - [(1R, 2S) - 2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド



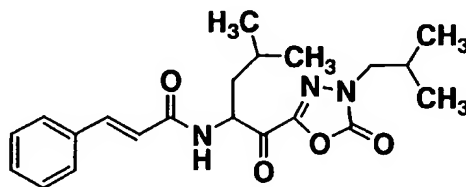
TLC : R<sub>f</sub> 0.75 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.83-7.74 (m, 2H), 7.50-7.37 (m, 3H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.25

and 6.19 (each d, each  $J = 7.8$  Hz, totally 1H), 5.40-5.20 (m, 1H), 4.42-4.27 (m, 1H), 3.75- 3.53 (m, 2H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.22-1.38 (m, 12H), 1.01-0.90 (m, 6H), 0.88 (d,  $J = 5.8$  Hz, 3H), 0.83 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H).

## 5 実施例 2 (7)

N- [4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] 桂皮酸アミド



10 TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

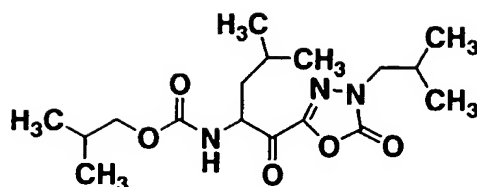
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.64 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 3H), 6.45 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 6.13 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.56 (ddd,  $J = 9.9, 8.1, 4.2$  Hz, 1H), 3.70 (dd,  $J = 13.8, 7.2$  Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J = 13.8, 7.2$  Hz, 1H), 2.28-2.13 (m, 1H), 1.83-1.52 (m, 3H), 1.05 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 0.98

15 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H).

## 実施例 2 (8)

2-メチルプロポキシ-N- [4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキ

20 ソ-2-ペンチル] カルボキシアミド

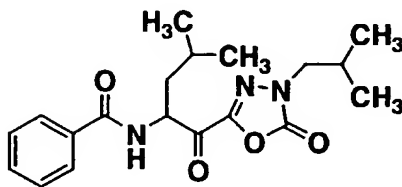


TLC : R f 0.50 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.30-5.10 (m, 2H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 2.30-2.08 (m, 1H), 2.00-1.40 (m, 4H), 1.03-0.91 (m, 18H)。

#### 実施例 2 (9)

N- [4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] ベン  
ズアミド



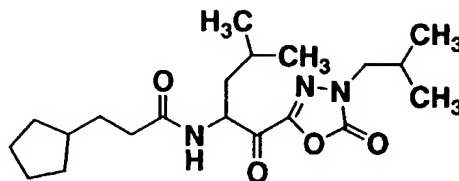
TLC : R f 0.40 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.82-7.79 (m, 2H), 7.54 (tt, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 6.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.62 (ddd, J = 9.9, 7.8, 4.2 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.85-1.50 (m, 3H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 9H)。

#### 実施例 2 (10)

N- [4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] - 3

ーシクロペンチルプロピオン酸アミド



TLC : R<sub>f</sub> 0.65 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.41 (ddd, J = 10.0, 8.0, 4.0 Hz, 1H),

5 3.69 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.40-2.10 (m, 4H),

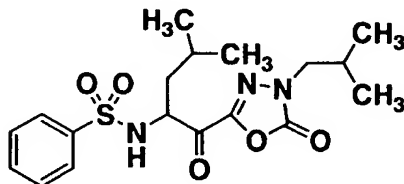
1.85-1.40 (m, 11H), 1.20-1.00 (m, 2H), 1.05-0.95 (m, 12H)。

#### 実施例 2 (11)

N- [4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,

10 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] ベン

ゼンスルホン酸アミド



TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.82-7.78 (m, 2H), 7.55 (tt, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.5

15 Hz, 2H), 5.32 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.73 (ddd, J = 10.2, 7.8, 6.6 Hz, 1H), 3.66 (dd, J

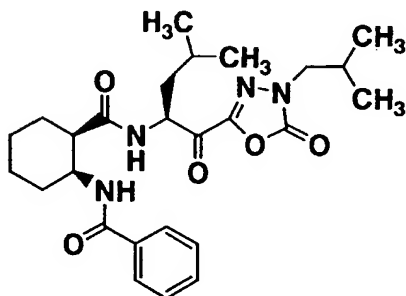
= 14.1, 7.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.92-1.78 (m,

1H), 1.46-1.42 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (d, J

= 6.6 Hz, 3H)。

#### 20 実施例 2 (12)

1-[(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド



5

TLC: R<sub>f</sub> 0.55 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

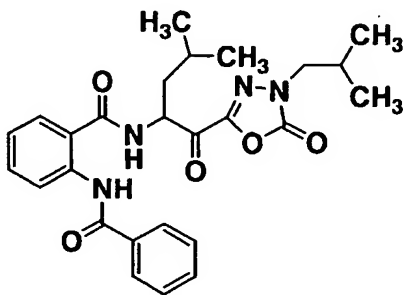
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.77 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 2H), 7.55-7.35 (m, 3H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.40-5.25 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 16.5, 7.0 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 16.5, 7.0 Hz, 1H), 2.84 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 2.35-1.35 (m, 12H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

10

### 実施例2 (13)

N-[4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンゾイルアミノベンズアミド

15

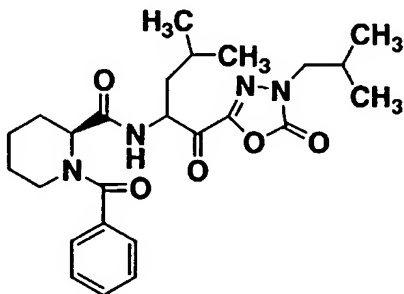


TLC : R f 0.37 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  11.80 (s, 1H), 8.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 2H), 7.65-7.45 (m, 5H), 7.15 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.65-5.50 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 13.9, 7.4 Hz, 1H), 2.30-2.10 (m, 1H), 1.90-1.50 (m, 3H), 1.08 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.05-0.95 (m, 9H)。

#### 実施例 2 (14)

N- [4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] -1  
10 - [(2S)-N-ベンゾイルピペリジン-2-イル] カルボキシアミド

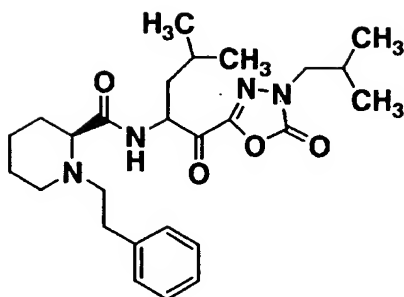


TLC : R f 0.30 and 0.23 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.55-7.30 (m, 5H), 7.25-7.10 (m, 1H), 5.40-5.20 (m, 2H), 3.80-3.45 (m, 3H), 3.10-2.90 (m, 1H), 2.35-2.10 (m, 2H), 1.90-1.40 (m, 6H), 1.10-0.85 (m, 14H)。

#### 実施例 2 (15)

N- [4-メチル-2-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-オキソ-2-ペンチル] -1  
20 - [(2S)-N-フェネチルピペリジン-2-イル] カルボキシアミド

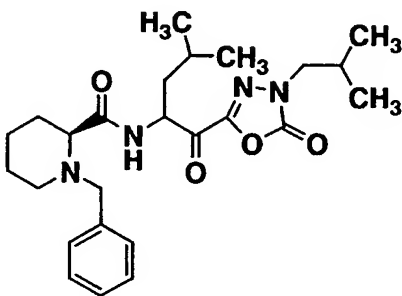


T L C : R f 0.71 and 0.59 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.40-7.10 (m, 5H), 7.03 and 6.78 (each br, totally 1H), 5.30-5.10 (m, 1H), 3.66 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.62 and 3.61 (each d, J = 13.8 Hz, totally 1H), 3.45-3.20 (m, 1H), 3.10-2.70 (m, 4H), 2.70-1.10 (m, 12H), 1.05-0.80 (m, 12H)。

#### 実施例 2 (16)

N- [4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル)-1-[(2S)-N-ベンジルピペリジン-2-イル]カルボキシアミド



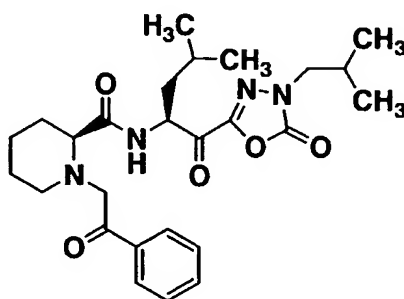
T L C : R f 0.56 and 0.52 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.45-7.15 (m, 6H), 5.45-5.30 (m, 1H), 3.98 and 3.89 (each d, J = 13.4 and 14.0 Hz, totally 1H), 3.75-3.55 (m, 2H), 3.29 and 3.17 (each d, J = 14.0 and 13.4 Hz, totally 1H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.25-1.20 (m, 11H), 1.05-0.75 (m, 12H)。

実施例 2 (17)

N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキ  
 ソー1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチ  
 ル]-1-[(2S)-N-フェナシルピペリジン-2-イル]カルボキシア

5 ミド

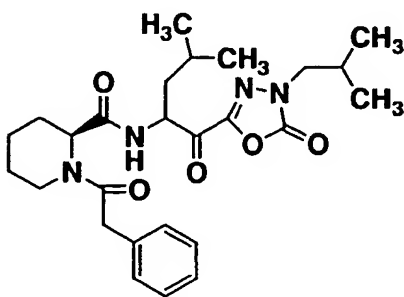


TLC: R<sub>f</sub> 0.35 and 0.31 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00-7.90 (m, 2H), 7.70-7.30 (m, 4H), 5.25-5.10 (m, 1H), 4.15  
 and 3.98 (each d, J = 18.0 Hz, totally 1H), 3.90 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.75-3.50 (m,  
 10 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.25-1.20 (m, 11H), 1.05-0.70 (m, 12H)。

実施例 2 (18)

N-[4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,  
 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-1  
 15 -[(2S)-N-ベンジルカルボニルピペリジン-2-イル]カルボキシア  
 ミド



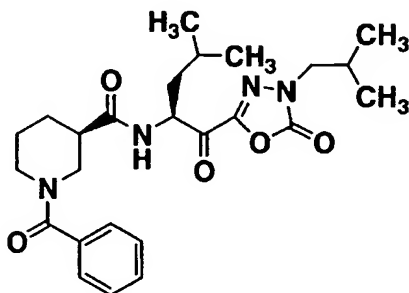


TLC : R f 0.67 and 0.61 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.40-7.20 (m, 5H), 6.58 and 6.52 (each d, J = 7.4 Hz, totally 1H), 5.35-5.05 (m, 2H), 3.95-3.75 (m, 3H), 3.67 (dd, J = 14.0, 6.9 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 3.15-2.90 (m, 1H), 2.30-2.00 (m, 2H), 2.00-1.10 (m, 8H), 1.05-0.80 (m, 12H)。

### 実施例 2 (19)

N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-1-[(3R)-N-ベンゾイルピペリジン-3-イル]カルボキシアミド

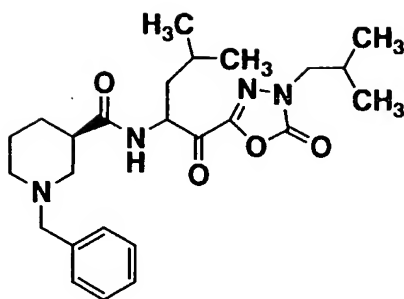


TLC : R f 0.67 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.50-7.30 (m, 5H), 6.97 (br, 1H), 5.34 (br, 1H), 4.30-4.10 (br, 1H), 3.68 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.65-3.45 (m, 2H), 3.29 (br, 1H), 2.54 (br, 1H), 2.30-1.30 (m, 8H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 12H)。

### 実施例 2 (20)

N-[4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-1-[(3R)-N-ベンジルピペリジン-3-イル]カルボキシアミド

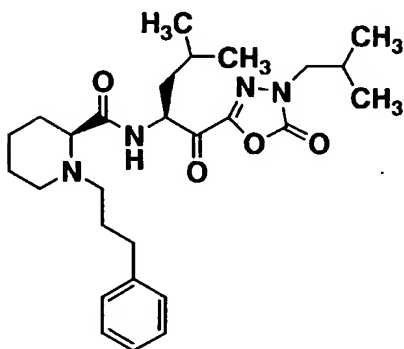


TLC : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.84 and 8.68 (each br, totally 1H), 7.45-7.20 (m, 5H), 5.42-5.26 (m, 1H), 3.75-3.35 (m, 4H), 3.10-2.70 (m, 2H), 2.60-2.45 (m, 1H), 2.40-1.40 (m, 10H), 1.05-0.80 (m, 12H)。

#### 実施例 2 (21)

N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-1-[(2S)-N-(3-フェニルプロピル)ピペリジン-2-イル]カルボキシアミド

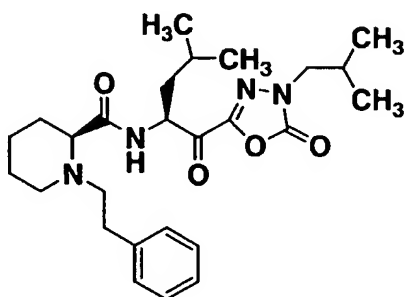


TLC : R f 0.69 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-7.10 (m, 6H), 5.45-5.30 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.85-2.50 (m, 4H), 2.30-1.20 (m, 14H), 1.05-0.90 (m, 12H)。

実施例 2 (22)

N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキ  
 ソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチ  
 5 ル]-1-[(2S)-N-フェネチルピペリジン-2-イル]カルボキシア  
 ミド

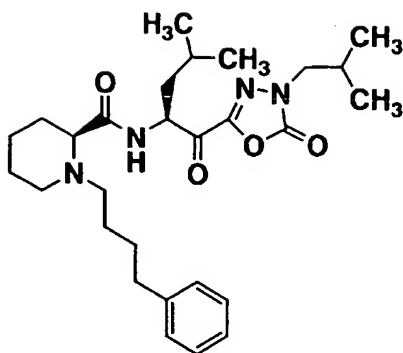


TLC: R<sub>f</sub> 0.62 (クロロホルム:メタノール=97:3);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30-7.10 (m, 5H), 6.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.25-5.10 (m, 1H),  
 10 3.66 (dd, J = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 13.9, 7.2 Hz, 1H), 3.40-3.25 (m, 1H),  
 3.05-2.70 (m, 4H), 2.45-1.10 (m, 12H), 1.05-0.85 (m, 12H)。

実施例 2 (23)

N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキ  
 15 ソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチ  
 ル]-1-[(2S)-N-(4-フェニルブチル)ピペリジン-2-イル]  
 カルボキシアミド

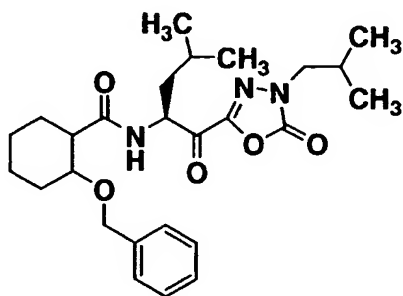


TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム : メタノール = 4 : 9) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.35-7.10 (m, 6H), 5.40-5.25 (m, 1H), 3.67 (dd, J = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 3.15-3.00 (m, 1H), 2.80-2.40 (m, 4H), 2.30-1.20 (m, 16H), 1.05-0.85 (m, 12H)。

#### 実施例 2 (24)

N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-1-(2-ベンジルオキシシクロヘキシル)カルボキシアミド



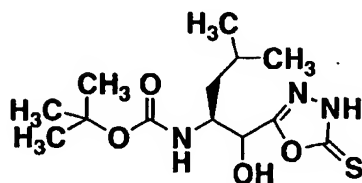
TLC : R<sub>f</sub> 0.67 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.70-7.50 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 5H), 5.30-5.15 (m, 1H), 4.72 and 4.68 (each d, J = 11.4 and 11.0 Hz, totally 1H), 4.55 and 4.46 (each d, J = 11.0 and 11.4 Hz, totally 1H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.75-3.50 (m, 2H), 2.70-2.45 (m, 1H), 2.30-1.15 (m, 12H), 0.97, 0.88, 0.77 and 0.76 (each d, J = 7.0, 6.2, 6.4 and 5.8 Hz,

totally 12H)。

### 参考例 1 2

(2S)-2-(N-tert-butoxycarbonyl-4-methyl-1-(2-thioxo-1,3,4-oxasazolin-5-yl)pentanol



参考例 7 で製造した化合物 (3.0 g) の 95% エタノール (55 ml) 水溶液に、水酸化カリウム (726 mg) および二硫化炭素 (662 ml) を加え、90°C で終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却し、冷 10% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製した後、再び 10% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して以下の物性値を有する標題化合物 (3.1 g) を得た。

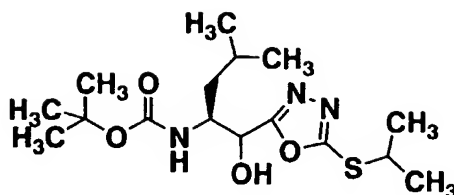
TL C : R<sub>f</sub> 0.31 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 11.80 (br, 1H), 5.28 and 5.09 (each br, totally 1H), 5.00-4.40 (m, 2H), 4.20-3.90 (m, 1H), 2.00-1.20 (m, 3H), 1.47 and 1.43 (each s, totally 9H), 1.05-0.85 (m, 6H)。

### 参考例 1 3

(2S)-2-(N-tert-butoxycarbonyl-4-methyl-1-(5-(1-methylethylthio)-1,3,4-oxasazolin-2-yl)pentanol

ル) ペンタノール



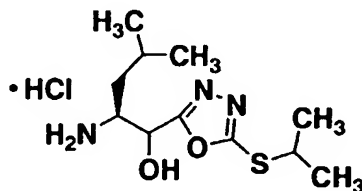
参考例 1 2 で製造した化合物 (634 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液に室温で炭酸カリウム (304 mg) を加え、3 時間攪拌した。反応混合物に臭化イソプロピル (207 ml) を加え、さらに 4 日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 1 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (603 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 4.95-4.75 (m, 2H), 4.61 (d, J = 6.6 Hz, 0.5 H), 4.20-3.80 (m, 2.5H), 1.80-1.20 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.45 and 1.38 (each s, totally 9H), 1.00-0.90 (m, 6H)。

#### 参考例 1 4

(2S) - 2-アミノ-4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ペンタノール・塩酸塩

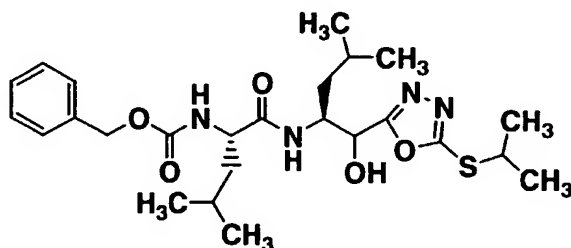


参考例 1 3 で製造した化合物 (291 mg) の酢酸エチル (3 ml) 溶液

に 0℃で 4 N 塩酸－酢酸エチル溶液（6 m l）を加え、30 分間攪拌した。  
 反応混合物を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物を得た。  
 T L C : R f 0.33（クロロホルム：メタノール＝9：1）。

# 5 参考例 1 5

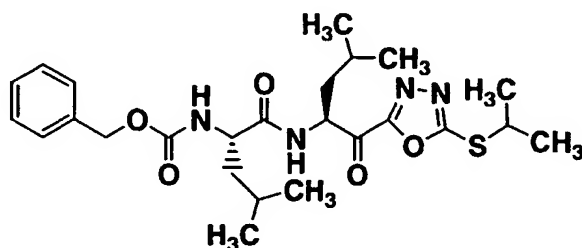
（2 S）－N－〔（2 S）－4－メチル－1－（5－（1－メチルエチルチオ）  
 －1，3，4－オキサジアゾール－2－イル）－1－ヒドロキシ－2－ペン  
 チル〕－2－ベンジルオキシカルボニルアミノ－4－メチルペンタンアミド



- 10 参考例 1 4 で製造した粗生成物の N，N－ジメチルホルムアミド（2 m l）  
 溶液に、N－ベンジルオキシカルボニル－（L）－ロイシン（224 m g）、  
 1－ヒドロキシベンゾトリアゾール（173 m g）、1－エチル－3－（3－  
 ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（216 m g）および N－  
 メチルモルホリン（124 m l）を加えて 3.5 時間攪拌した。N，N－ジメ  
 15 ルプロパンジアミンを加え、冷 10％クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで  
 抽出した。有機層を 10％クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、  
 水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃  
 縮して以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物（407 m g）を得た。  
 T L C : R f 0.51（n－ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；  
 20 N M R（CDCl<sub>3</sub>）：δ 7.40-7.25 (m, 5H), 6.85 and 6.66 (each d, J = 9.2 and 8.0 Hz,  
 totally 1H), 5.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.15-4.00 (m, 6H), 3.95-3.75 (m, 1H), 1.80-1.20  
 (m, 12H), 1.00-0.75 (m, 12H)。

実施例 3

- (2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



- 参考例 15 で製造した化合物 (390 mg) の塩化メチレン (4 ml) 溶液に、室温で (ジアセトキシヨード) ベンゼン (273 mg) およびテンボ試薬 (2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ, フリーラジカル) (13 mg) を加えて、終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製して、以下の物性値を有する本発明化合物 (350 mg) を得た。

- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1);  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.35 (s, 5H), 6.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.50-5.35 (m, 1H), 5.20-5.05 (m, 3H), 4.30-4.10 (m, 1H), 4.04 (septet, J = 6.6 Hz, 1H), 1.90-1.40 (m, 6H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.05-0.80 (m, 12H)。

20 実施例 3 (1) ~ 実施例 3 (9)

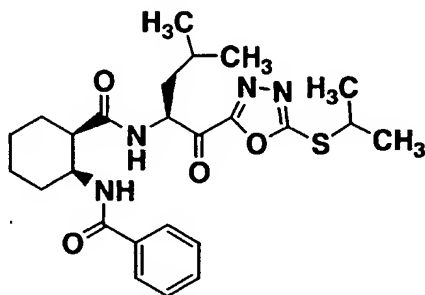
参考例 14 で製造した化合物または相当するアミン誘導体、および N-ベンジルオキシカルボニル-(L)-ロイシンまたは相当するカルボン酸誘導



体を用いて参考例 15→実施例 3 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

### 実施例 3 (1)

- 5 1-[(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド

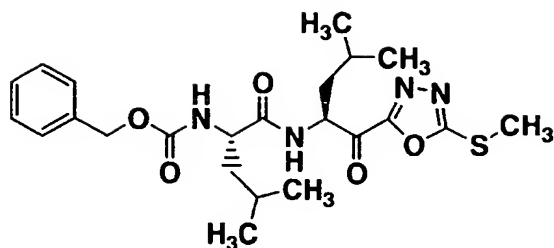


- 10 TLC: Rf 0.61 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.77 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 2H), 7.55-7.35 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.50-5.35 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 4.04 (septet, J = 6.8 Hz, 1H), 2.87 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 2.20-1.30 (m, 11H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

15

### 実施例 3 (2)

(2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-メチルチオ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



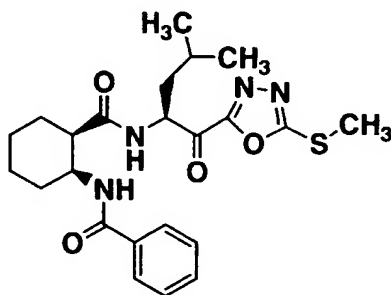
TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.35 (s, 5H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.50-5.35 (m, 1H),  
5.20-5.02 (m, 3H), 4.30-4.15 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.90-1.40 (m, 6H), 1.10-0.85 (m,

5 12H)。

### 実施例 3 (3)

1 - [(1R, 2S) - 2 - ペンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール  
10 - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド

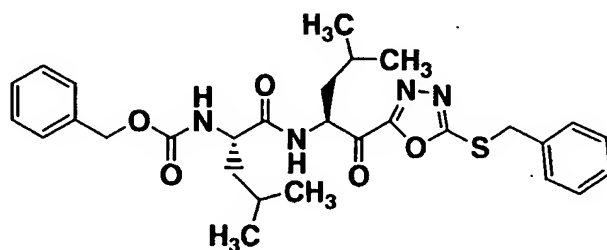


TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.85-7.70 (m, 2H), 7.55-7.35 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H),  
6.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.50-5.35 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 2.87 (q, J = 5.0 Hz,  
15 1H), 2.79 (s, 3H), 2.20-1.40 (m, 11H), 0.91 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.2 Hz,  
3H)。

### 実施例 3 (4)

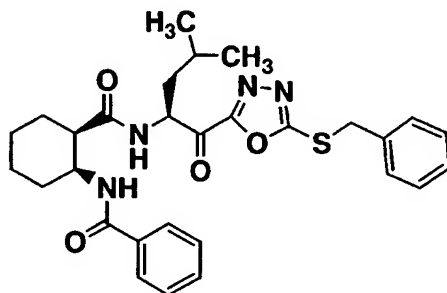
(2S)-N-[(2S)-1-(5-ベンジルチオ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



- 5 TLC: R<sub>f</sub> 0.53 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.50-7.25 (m, 10H), 6.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.50-5.35 (m, 1H), 5.20-5.00 (m, 3H), 4.55 (s, 2H), 4.30-4.15 (m, 1H), 1.90-1.40 (m, 6H), 1.05-0.80 (m, 12H).

10 実施例 3 (5)

1-[(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-1-(5-ベンジルチオ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド

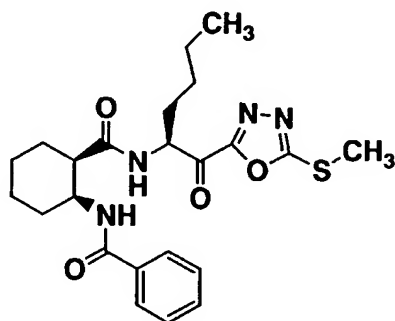


- 15 TLC: R<sub>f</sub> 0.56 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.76 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 2H), 7.60-7.30 (m, 8H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.50-5.30 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.40-4.25 (m,

1H), 2.86 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 2.20-1.30 (m, 11H), 0.90 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

### 実施例 3 (6)

- 5 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [(2 S) - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ヘキシル] カルボキシアミド

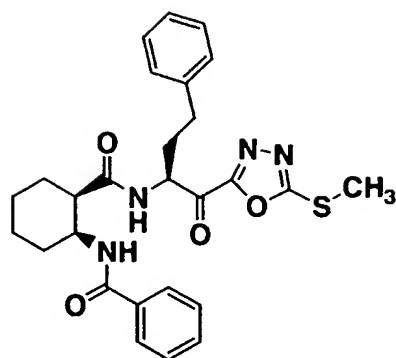


TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 10 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.76 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.53-7.36 (m, 3H), 7.26 (brd, J = 8.7 Hz, 1H), 6.39 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 5.37 (ddd, J = 8.4, 6.6, 4.8 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.20-1.18 (m, 14H), 0.77 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

### 実施例 3 (7)

- 15 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [(2 S) - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 - ブチル] カルボキシアミド



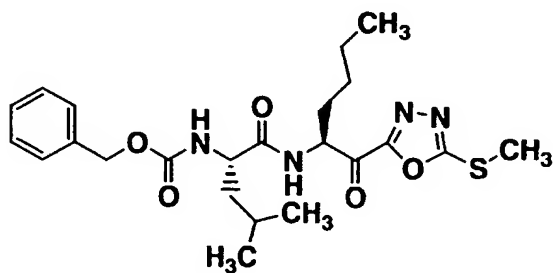
TLC : R f 0.52 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.77 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.55-7.00 (m, 9H), 6.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.40 (brd, J = 7.7, 4.4 Hz, 1H), 4.40-4.15 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 6H),

5 2.50-1.40 (m, 10H)。

### 実施例 3 (8)

(2S)-N-[(2S)-1-(5-メチルチオ-1,3,4-オキサジア  
ゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ヘキシル]-2-ベンジルオキシカ  
10 ルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



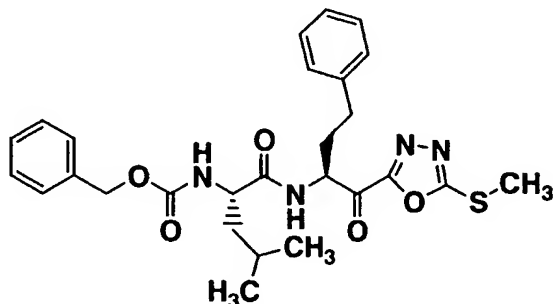
TLC : R f 0.73 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.35 (s, 5H), 6.84 and 6.71 (each brd, J = 6.6 Hz, totally 1H),  
5.40 (m, 1H), 5.20-5.08 (m, 3H), 4.22 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.82-1.22

15 (m, 8H), 1.02-0.82 (m, 9H)。

実施例 3 (9)

(2S)-N-[(2S)-1-(5-メチルチオ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-4-フェニル-2-ブチル]-4-メチル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド



5

TLC: R<sub>f</sub> 0.52 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

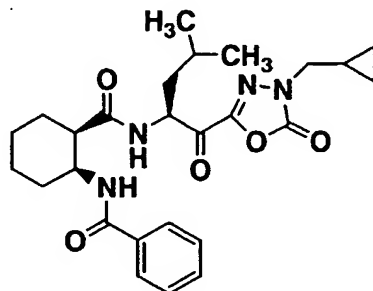
NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.10 (m, 10H), 6.80 (brd, J = 6.6 Hz, 1H), 5.42 (dt, J = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 5.20-5.00 (m, 3H), 4.30-4.10 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.71 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.55-2.00 (m, 2H), 1.80-1.30 (m, 3H), 1.00-0.80 (m, 6H)。

10

実施例 4

1-[(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-1-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド

15



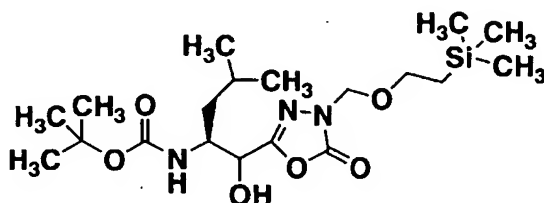
参考例 10 で製造した化合物の代わりに (2S) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 1 - [3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - (1, 3, 4 - オキサジアゾリン) - 5 - イル] ペンタノール、また N - ベンジルオキシカルボニル - (L) - ロイシンの代わりに (2S, 1R) - 2 - (ベンゾイルアミノ) シクロヘキシルカルボン酸を用いて参考例 11 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.77 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 2H), 7.55-7.35 (m, 3H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.45-5.30 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 3.76 (dd, J = 14.6, 7.1 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 14.6, 7.3 Hz, 1H), 2.85 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 2.20-1.10 (m, 12H), 0.89 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.70-0.35 (m, 4H)。

#### 参考例 16

2 - (N - t - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - メチル - 1 - [3 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル] ペンタノール



参考例 8 で製造した化合物 (6.02 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液に、0℃で炭酸カリウム (3.04 g) を加えて 20 分間攪拌し、さらにトリメチルシリルエチルクロロメチルエーテル (3.90 ml) を加えて室温で 2 時間攪拌した。ここに炭酸カリウム (3.04 g) とトリメチルシリルエチルクロロメチルエーテル (3.90 ml) を加えて室温でさらに 3 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩

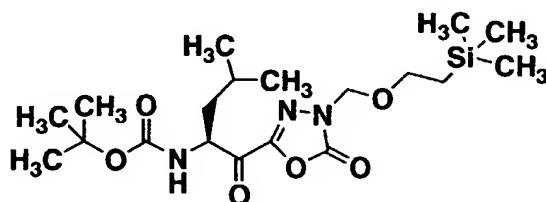
水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１：０～２００：１）で精製して、以下の物性値を有する標題化合物（２.９４ｇ）を得た。

TLC：R<sub>f</sub> 0.74（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

- 5 NMR（CDCl<sub>3</sub>）： δ 5.15-5.00（m, 2H）, 4.80-4.50（m, 3H）, 4.20-3.80（m, 1H）, 3.67（t, J = 7.1 Hz, 2H）, 1.80-1.20（m, 3H）, 1.46 and 1.42（each s, totally 9H）, 1.05-0.85（m, 8H）, 0.01（s, 9H）。

### 実施例 5

- 10 t-ブトキシ-N-〔４-メチル-１-オキソ-１-（３-（２-トリメチルシリルエトキシメチル）-２-オキソ-１, ３, ４-オキサジアゾリン-５-イル）-２-ペンチル〕カルボキシアミド



- オキサリルクロリド（１.１３ｍｌ）の塩化メチレン（２６ｍｌ）溶液に、－７  
 15 ０℃でジメチルスルホキシド（１.８４ｍｌ）の塩化メチレン（６ｍｌ）溶液を５分間かけて滴下し、３０分間攪拌した。ここへ参考例１６で製造した化合物（２.９４ｇ）の塩化メチレン（１３ｍｌ）溶液を５分間かけて滴下し、－７０℃で２時間攪拌した。この反応混合物にN-メチルモルホリン（５.７２ｍｌ）を加え、－２０℃に昇温した。反応液に１０％クエン酸水溶液を加え、塩化メチ  
 20 レンで抽出した。有機層を１０％クエン酸水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝６：１）で精製して、以下の物性値を有する本発明化合物（１.７７ｇ）を得た。



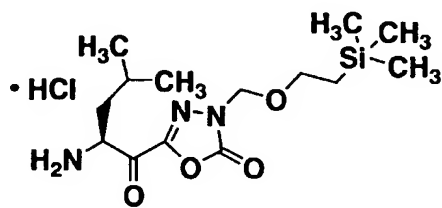
TLC : Rf 0.57 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  5.23 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.15-4.90 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 1.90-1.40 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.02-0.90 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.02 (s, 9H)。

5

### 実施例 6

(2S) - 2-アミノ-4-メチル-1-[3-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル]ペンタノン・塩酸塩



10

実施例 5 で製造した化合物 (215 mg) の酢酸エチル (2 ml) 溶液に、0℃で 4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (4 ml) を加えて 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物の粗生成物を得た。

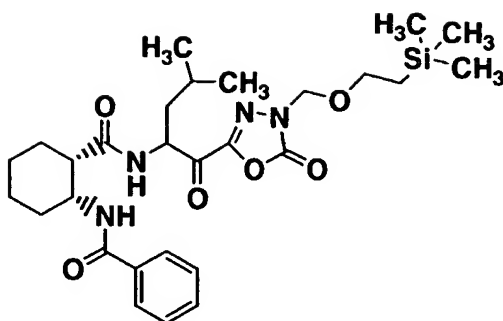
TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)。

15

### 実施例 7

1-[ (1S, 2R) - 2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル ] - N-[4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]

20 カルボキシアミド

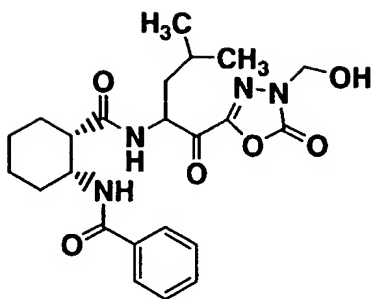


実施例6で製造した化合物の塩化メチレン(2ml)溶液に、(+)-2-ベンズアミドシクロヘキサンカルボン酸((2R, 1S)-2-(ベンゾイルアミノ)シクロヘキサン酸)(148mg)とオキザリルクロリド(61μl)から調製した(+)-2-ベンズアミドシクロヘキサンカルボニルクロリド、およびN-メチルモルホリン(110μl)を加えて3時間攪拌した。反応混合物にN,N-ジメチルプロパンジアミンを加えた後、冷10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=7:3)で精製して、以下の物性値を有する本発明化合物(120mg)を得た。

TL C: R<sub>f</sub> 0.33 (n-ヘキサン:酢酸エチル=7:3)。

## 15 实施例 8

1-[(1S, 2R)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[1-(3-ヒドロキシメチル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル]-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキサミド



実施例 7 で製造した化合物 (110 mg) の塩化メチレン (4 ml) 溶液  
 にトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応混合  
 物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：  
 5 メタノール = 100 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (5  
 3 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

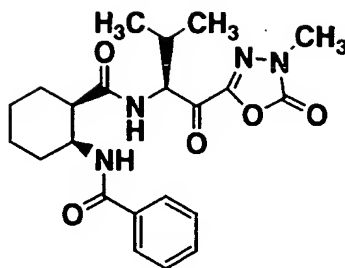
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.80-7.65 (m, 2H), 7.60-7.35 (m, 3H), 7.07 and 6.96 (each d, J  
 = 7.2 Hz, totally 1H), 6.55-6.30 (m, 1H), 5.31 and 5.25 (each d, J = 11.4 Hz,  
 10 totally 1H), 5.15 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.10-4.90 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 2.83 (q,  
 J = 4.9 Hz, 1H), 2.15-1.30 (m, 11H), 1.00-0.80 (m, 6H)。

#### 実施例 9 ~ 実施例 9 (5)

参考例 10 で製造した化合物の代わりに相当するアミン誘導体および N -  
 15 ベンジルオキシカルボニル - (L) - ロイシンに相当するカルボン酸誘導体  
 を用いて、参考例 11 → 実施例 1 で示される方法と同様の方法に従って、以  
 下の物性値を有する本発明化合物を得た。

#### 実施例 9

20 1 - [(1S, 2R) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [(2  
 S) - 3 - メチル - 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジ  
 アゾリン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プチル] カルボキシアミド

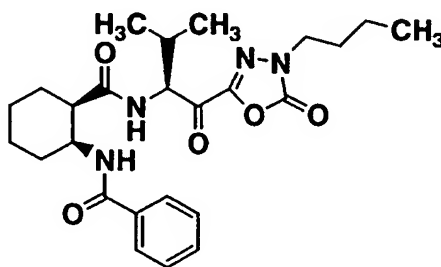


TLC : R f 0.37 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51-7.39 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.84 (dt, J = 5.0, 5.5 Hz, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.10-2.03 and 1.95-1.80 (each m, totally 3H), 1.70-1.65 and 1.52-1.50 (each m, totally 5H), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

#### 実施例 9 (1)

- 10 1 - [(1 S, 2 R) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [(2 S) - 1 - (3 - ブチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ブチル] カルボキシアミド



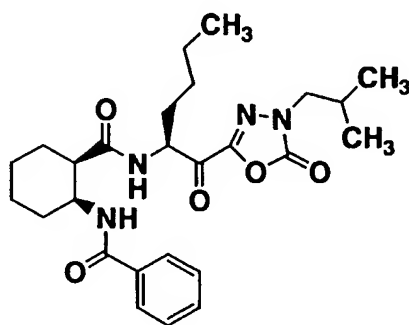
TLC : R f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.76 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.51-7.39 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 3.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.84 (dt, J = 6.0, 4.7 Hz, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.10-2.04 and 1.95-1.66 (each m, totally 5H), 1.54-1.32 (m, 7H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.94 (d, J

= 7.0 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

### 実施例 9 (2)

1-[(1S, 2R)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ヘキシル]カルボキシアミド

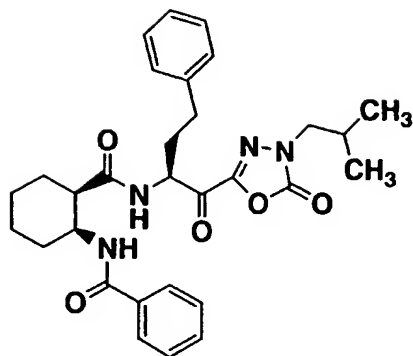


TLC: R<sub>f</sub> 0.49 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.79 (m, 2H), 7.52-7.38 (m, 3H), 7.19 (brd, J = 7.8 Hz, 1H),  
 6.28 (brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.67 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz,  
 1H), 3.62 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.22-1.05 (m, 15H), 0.98 (m, 6H),  
 0.77 (m, 3H)。

### 実施例 9 (3)

1-[(1S, 2R)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-4-フェニル-2-ブチル]カルボキシアミド

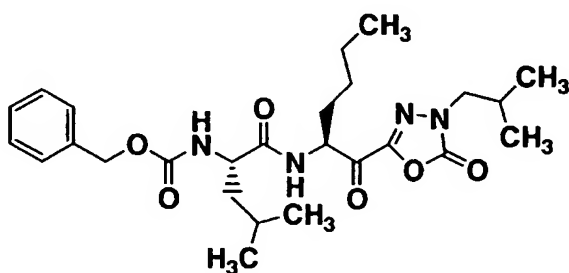


TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.77 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 2H), 7.55-7.30 (m, 3H), 7.30-7.10 (m, 4H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.34 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.31 (dt, J = 4.4, 8.0 Hz, 1H), 4.45-4.25 (m, 1H), 3.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.76 (q, J = 4.9 Hz), 2.63 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.15-1.30 (m, 11H), 0.97 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。

#### 実施例 9 (4)

(2S)-N-[(2S)-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ヘキシル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド

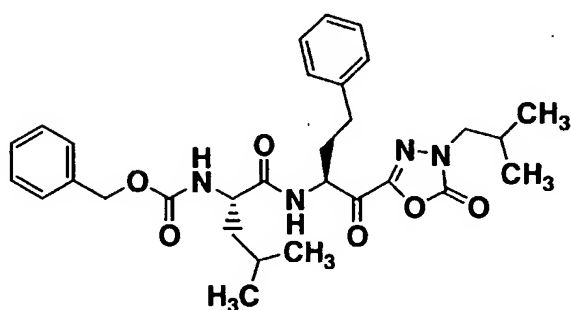


TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.35 (s, 5H), 6.58 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 5.30 (dt, J = 4.8, 7.8 Hz, 1H), 5.13 (m, 3H), 4.22 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.00-1.23 (m, 9H), 1.00-0.85 (m, 15H)。

実施例 9 (5)

(2S)-N-[(2S)-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-4-フェニル-2-ブチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



TLC: R<sub>f</sub> 0.43 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.10 (m, 10H), 6.65 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.34 (dt, J = 4.4, 8.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.30-4.10 (m, 1H), 2.68 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.40-1.90 (m, 3H), 1.80-1.30 (m, 3H), 1.05-0.80 (m, 12H)。

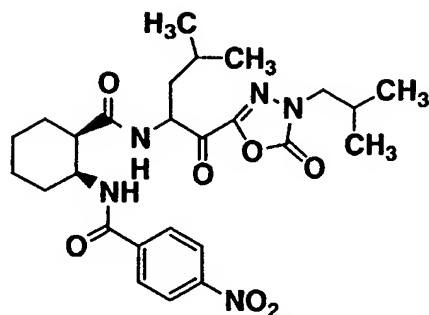
実施例 10 ~ 実施例 10 (104)

参考例 10 で製造した化合物または相当するアミン誘導体、および N-ベンジルオキシカルボニル-(L)-ロイシンの代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、参考例 11 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作し、また必要に応じて公知の方法に従って塩酸塩に変換し、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 10

1-[(1R, 2S)-2-(4-ニトロベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]

－N－〔４－メチル－１－（３－（２－メチルプロピル）－２－オキソ－１，  
 ３，４－オキサジアゾリン－５－イル）－１－オキソ－２－ペンチル〕カル  
 ボキシアミド

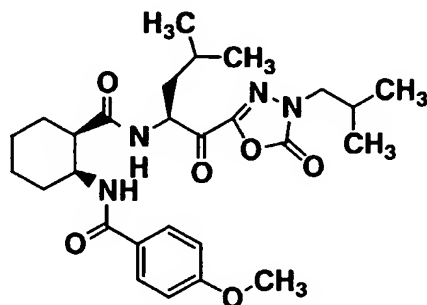


- 5 TLC : R f 0.48 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.27 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.97 and 7.94 (each d, J = 9.0 Hz, totally 2H), 7.60 and 7.46 (each d, J = 7.5 Hz, totally 1H), 6.13 (brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.41-5.26 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.30-1.40 (m, 12H), 1.10-0.90 (m, 12H)。

10

#### 実施例 10 (1)

- 1 1-〔(1R, 2S)-2-(4-メトキシベンゾイルアミノ)シクロヘキシル〕-N-〔(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-  
 15 オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-  
 ペンチル〕カルボキシアミド





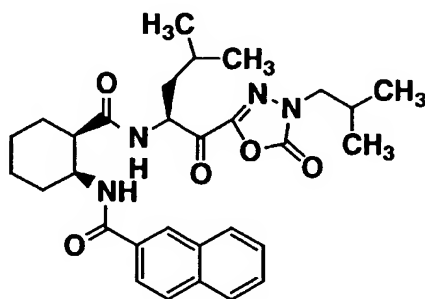
TLC : Rf 0.35 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.01 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.24 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.68 and 3.61 (each dd, J = 14.1, 7.2 Hz, each 1H), 2.81 (m, 1H), 2.23-1.40 (m, 12H),

5 0.98, 0.87 and 0.82 (each d, J = 6.6 Hz, totally 12H)。

### 実施例 10 (2)

1- [(1R, 2S) - 2 - (ナフタレン-2-イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(2S) - 4-メチル-1- (3- (2-メチルプロピル) - 2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) -1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド



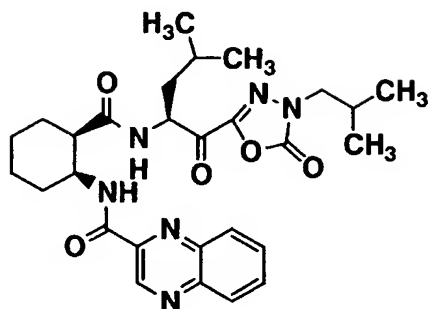
TLC : Rf 0.49 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.25 (s, 1H), 8.00-7.80 (m, 4H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 6.18 (brd, J = 8.1 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.67 and 3.61 (each dd, J = 13.8, 7.2 Hz, each 1H), 2.90 (m, 1H), 2.22-1.40 (m, 12H), 0.97, 0.84 and 0.80 (each d, J = 6.6 Hz, totally 12H)。

### 実施例 10 (3)

20 1- [(1R, 2S) - 2 - (キノキサリン-2-イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(2S) - 4-メチル-1-オキソ-1- (3- (2

ーメチルプロピル) - 2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) - 2-ペンチル] カルボキシアミド

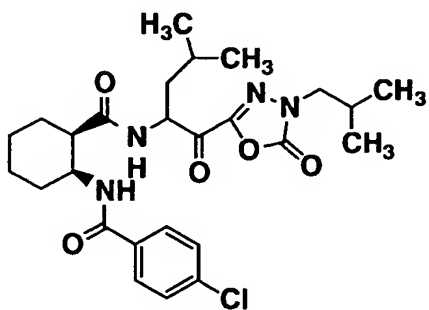


TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9.65 (s, 1H), 8.58 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 8.23-8.10 (m, 2H), 7.90-7.80 (m, 2H), 6.20 (brd, J = 8.1 Hz, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.66 and 3.59 (each dd, J = 14.1, 7.2 Hz, each 1H), 2.90 (m, 1H), 2.22-1.40 (m, 12H), 0.99, 0.76 and 0.68 (each d, J = 6.3 Hz, totally 12H)。

#### 10 実施例 10 (4)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4-クロロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4-メチル-1-オキソ-1 - (3 - (2-メチルプロピル) - 2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) - 2-ペンチル] カルボキシアミド



15

TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

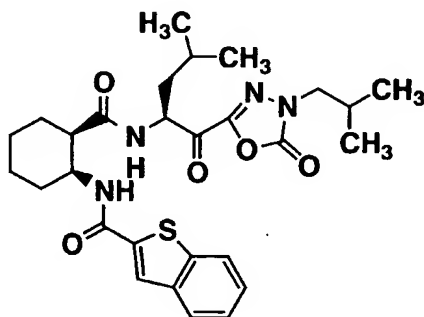
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.74 and 7.71 (each d, J = 8.4 Hz, totally 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 and 7.18 (each brd, J = 8.0 Hz, totally 1H), 6.20 and 6.18 (each brd, J = 7.8 Hz, totally 1H), 5.40-5.23 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.23-1.40 (m, 12H), 1.05-0.84 (m, 12H)。

5

#### 実施例 10 (5)

1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルカルボニル  
アミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 -  
(1 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリ  
ン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド

10



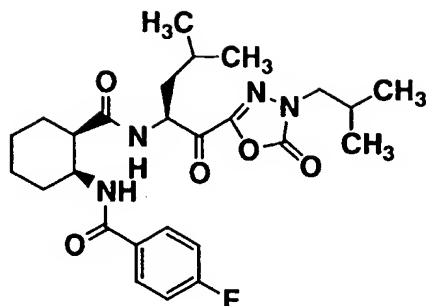
TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.88-7.79 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.50-7.35 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.30 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.68 and 3.61 (each  
15 dd, J = 14.1, 7.2 Hz, each 1H), 2.88 (m, 1H), 2.22-1.40 (m, 12H), 0.99, 0.76 and 0.68  
(each d, J = 6.3 Hz, totally 12H)。

#### 実施例 10 (6)

1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - フルオロベンゾイルアミノ) シクロヘキシ  
20 ル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - (2 - メチルプロ  
ピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 -

ペンチル] カルボキシアミド

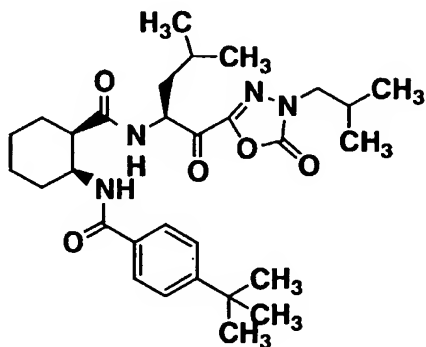


TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.77 (dd, J = 9.0, 5.4 Hz, 2H), 7.18 (brd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10  
 5 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 6.19 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.68 and  
 3.62 (each dd, J = 13.8 7.2 Hz, each 1H), 2.82 (m, 1H), 2.25-1.40 (m, 12H), 0.98,  
 0.87 and 0.84 (each d, J = 6.0 Hz, totally 12H)。

#### 実施例 10 (7)

10 1 - [(1R, 2S) - 2 - (4 - t-ブチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (1 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



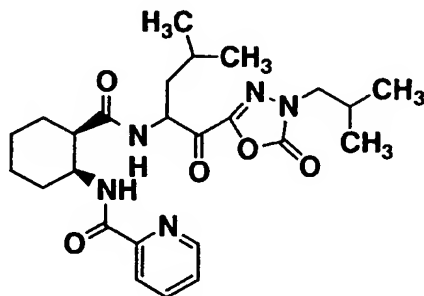
15 TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 6.21 (brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.67 and 3.60 (each dd, J = 13.8, 7.2 Hz, each 1H), 2.83 (m, 1H), 2.23-1.40 (m, 12H), 1.32 (s, 9H), 0.97, 0.86 and 0.81 (each d, J = 6.0 Hz, totally 12H)。

5

#### 実施例 10 (8)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (ピリジン-2-イルカルボニルアミノ) シクロ  
ヘキシル] - N - [4-メチル-1-オキソ-1 - (3 - (2-メチルプロ  
ピル) - 2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) - 2-ペ  
ンチル] カルボキシアミド



TLC: R<sub>f</sub> 0.34 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.70-8.50 (m, 2H), 8.16 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 6.63 and 6.33 (each brd, J = 7.5 Hz, totally 1H), 5.29 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.23-1.40 (m, 12H), 1.05-0.90 (m, 9H), 0.92 and 0.78 (each d, J = 6.3 Hz, totally 3H)。

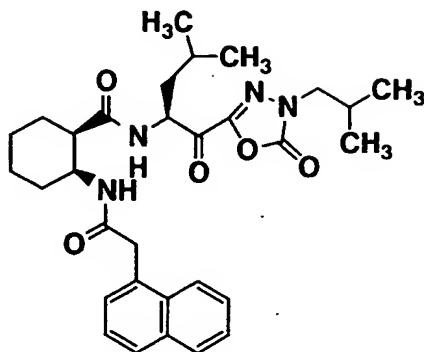
15

#### 実施例 10 (9)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (ナフタレン-1-イルメチルカルボニルアミノ) シクロ  
ヘキシル] - N - [(2S) - 4-メチル-1-オキソ-1 - (3 - (2-  
メチルプロピル) - 2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イ

20

ル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド

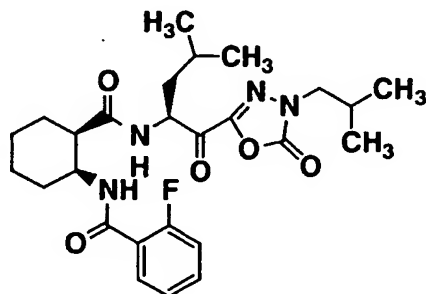


TLC : R f 0.39 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.00-7.80 (m, 3H), 7.58-7.35 (m, 4H), 6.25 (brd, J = 8.1 Hz, 1H), 6.10 (brd, J = 7.2 Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.03 and 3.92 (each d, J = 15.9 Hz, each 1H), 3.70 and 3.63 (each dd, J = 13.8, 7.2 Hz, each 1H), 2.50 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.80-0.90 (m, 23H)。

#### 実施例 10 (10)

10 1 - [(1R, 2S) - 2 - (2-フルオロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2S) - 4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) - 2-ペンチル] カルボキシアミド



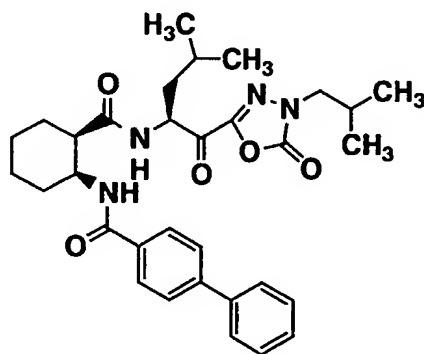
15 TLC : R f 0.50 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.04 (dt, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.25 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 11.7, 7.8 Hz, 1H), 6.24 (brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.67 and 3.60 (each dd, J = 13.5, 6.9 Hz, each 1H), 2.83 (m, 1H), 2.24-1.40 (m, 12H), 0.97, 0.90 and 0.84 (each d, J = 6.6 Hz, totally 12H)。

5

#### 実施例 10 (11)

1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4-フェニルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4-メチル-1-オキソ-1 - (3 - (2-メチルプロピル) - 2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) - 2-ペンチル] カルボキシアミド



TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.70-7.55 (m, 4H), 7.50-7.30 (m, 3H), 7.18 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 6.18 (brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.68 and 3.61 (each dd, J = 13.5, 6.9 Hz, each 1H), 2.83 (m, 1H), 2.24-1.42 (m, 12H), 0.98, 0.86 and 0.84 (each d, J = 6.3 Hz, totally 12H)。

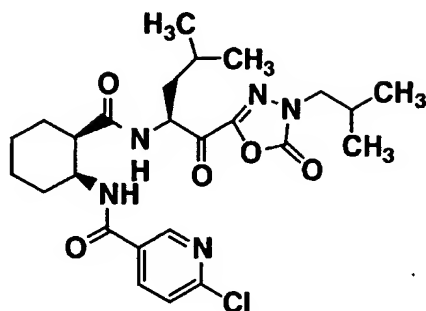
15

#### 実施例 10 (12)

1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (2-クロロピリジン-5-イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4-メチル-1-オキソ-1 - (3

20

－（２－メチルプロピル）－２－オキソ－１，３，４－オキサジアゾリン－  
５－イル）－２－ペンチル] カルボキシアミド



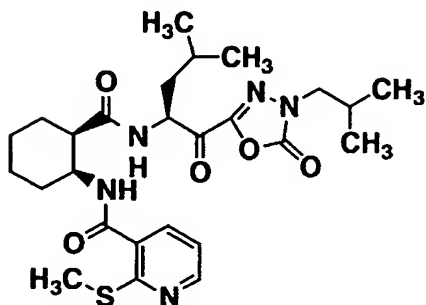
TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.55 (brd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.10 (brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.70 and 3.64 (each dd, J = 13.5, 6.9 Hz, each 1H), 2.82 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.10-1.40 (m, 11H), 1.00, 0.93 and 0.90 (each d, J = 6.3 Hz, totally 12H)。

10

### 実施例 10 (13)

- 1－[(1R, 2S)－２－（２－メチルチオピリジン－３－イルカルボニル  
アミノ）シクロヘキシル]－N－[(2S)－４－メチル－１－オキソ－１－  
（３－（２－メチルプロピル）－２－オキソ－１，３，４－オキサジアゾリ  
15 ン－５－イル）－２－ペンチル] カルボキシアミド



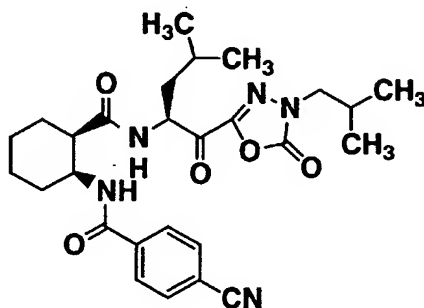


TLC : R f 0.40 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.50 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H),  
7.14 (brd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.5, 7.2 Hz, 1H), 6.17 (brd, J = 7.5 Hz, 1H),  
5.30 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.67 and 3.60 (each dd, J = 13.8, 7.2 Hz, each 1H), 2.82  
5 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.23-1.40 (m, 12H), 1.13, 0.97, 0.90, and 0.88 (each d, J = 6.3  
Hz, each 3H)。

#### 実施例 10 (14)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4-シアノベンゾイルアミノ) シクロヘキシル]  
10 - N - [(2S) - 4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピ  
ル) - 2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) - 2-ペン  
チル] カルボキシアミド



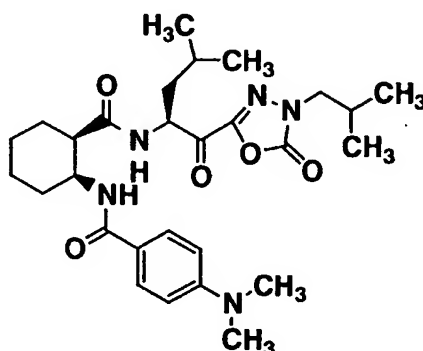
TLC : R f 0.48 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (brd, J =  
8.0 Hz, 1H), 6.12 (brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.71 and 3.62  
(each dd, J = 14.0, 7.4 Hz, each 1H), 2.82 (m, 1H), 2.30-1.40 (m, 12H), 1.04-0.88 (m,  
12H)。

#### 20 実施例 10 (15)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4-ジメチルアミノベンゾイルアミノ) シクロ

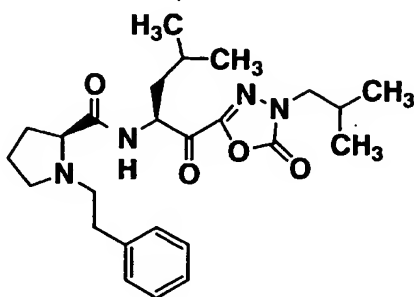
ヘキシル] -N- [(2S) - 4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル] カルボキシアミド



- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.81 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.32 (brd, J = 7.2 Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.67 and 3.60 (each dd, J = 13.8, 7.2 Hz, each 1H), 3.02 (s, 6H), 2.82 (m, 1H), 2.23-2.00 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.80-1.40 (m, 8H), 0.98 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.86 and 0.82 (each d, J = 5.7 Hz, each 3H)。

#### 実施例 10 (16)

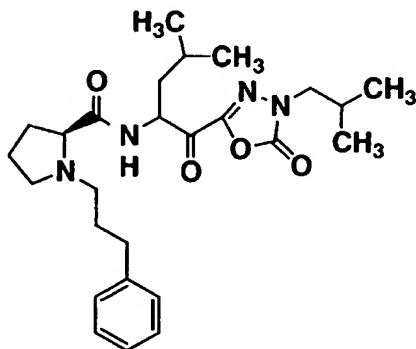
- [(2S) -N-フェネチルピロリジン-2-イル] -N- [(2S) - 4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル] カルボキシアミド



TLC : R f 0.52 (HPTLC, クロロホルム : メタノール = 100 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.48 and 7.38 (each brd, J = 8.4 Hz, totally 1H), 7.35-7.17 (m, 5H), 5.23-5.12 (m, 1H), 3.66 and 3.60 (each dd, J = 13.8, 7.2 Hz, each 1H), 3.43-3.32 (m, 1H), 3.15-2.99 (m, 1H), 2.93-2.65 (m, 4H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.90-1.62 (m, 4H), 1.62-1.10 (m, 2H), 1.05-0.90 (m, 12H)。

#### 実施例 10 (17)

[(2S)-N-(3-フェニルプロピル)ピロリジン-2-イル]-N-[1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド

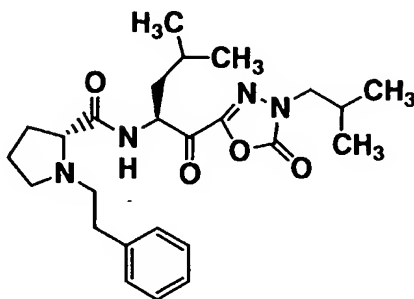


TLC : R f 0.48 and 0.40 (HPTLC, クロロホルム : メタノール = 100 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.93 and 7.82 (each brd, J = 9.3 Hz, totally 1H), 7.32-7.12 (m, 5H), 5.42-5.25 (m, 1H), 3.72-3.53 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.82-2.42 (m, 4H), 2.40-2.13 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.90-1.42 (m, 8H), 1.05-0.83 (m, 12H)。

#### 実施例 10 (18)

[(2R)-N-フェネチルピロリジン-2-イル]-N-[(2S)-4-

メチル-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド

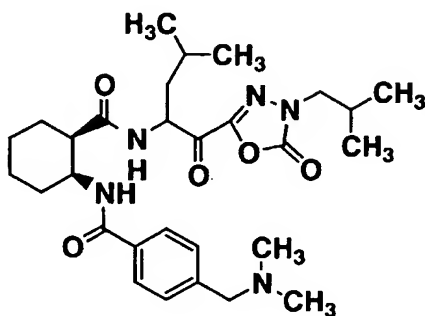


TLC: R<sub>f</sub> 0.56 (HPTLC, クロロホルム:メタノール=100:1);

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.53 and 7.37 (each brd, J = 7.8 Hz, totally 1H), 7.27-7.15 (m, 5H), 5.23-5.13 (m, 1H), 3.66 and 3.60 (each dd, J = 13.8, 7.2 Hz, each 1H), 3.43-3.32 (m, 1H), 3.15-2.99 (m, 1H), 2.95-2.65 (m, 4H), 2.50-2.32 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.90-1.73 (m, 4H), 1.60-1.10 (m, 2H), 1.05-0.90 (m, 12H).

#### 10 実施例 10 (19)

1-[(1R, 2S)-2-(4-ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド



15

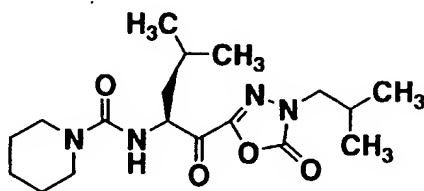
TLC: R<sub>f</sub> 0.49 and 0.40 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.76 and 7.72 (each d, J = 8.0 Hz, totally 2H), 7.37 and 7.36 (each d, J = 8.0 Hz, totally 2H), 7.20-7.05 (m, 1H), 6.34 and 6.26 (each d, J = 7.0 and 7.6 Hz, totally 1H), 5.40-5.20 (m, 1H), 4.45-4.25 (m, 1H), 3.75-3.50 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.24 (s, 6H), 2.20-1.35 (m, 12H), 1.05-0.80 (m, 12H)。

5

### 実施例 10 (20)

ピペリジノ-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド



10

TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

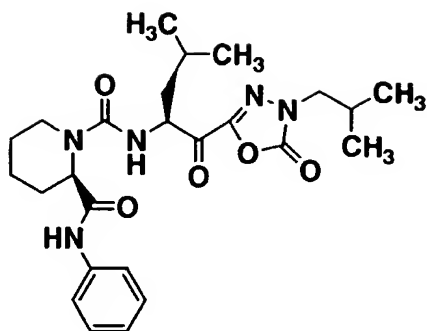
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.23 (ddd, J = 9.6, 7.8 and 4.2 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.68 and 3.61 (each dd, J = 13.8 and 7.2 Hz, each 1H), 3.43-3.26 (m, 4H), 2.27-2.08 (m, 1H), 1.88-1.38 (m, 9H), 1.03-0.95 (m, 12H)。

15

### 実施例 10 (21)

[(2R)-2-フェニルアミノカルボニルピペリジノ]-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシ

20 アミド

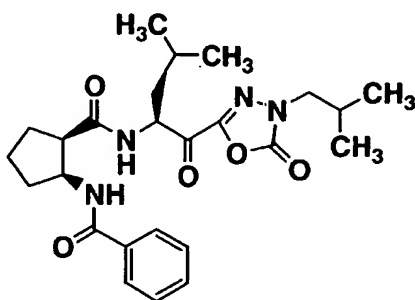


TLC : R f 0.56 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.05 (brs, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H),  
 7.09 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.25 (ddd, J = 9.9, 7.2 and 3.9 Hz, 1H), 5.07-4.96 (m, 2H),  
 5 3.74- 3.54 (m, 3H), 3.15 (td, J = 12.6 and 2.4 Hz, 1H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.26-2.09  
 (m, 1H), 1.90-1.42 (m, 8H), 1.10-0.92 (m, 12H)。

#### 実施例 10 (22)

1 - [(1R, 2S) - 2-ベンゾイルアミノシクロペンチル] - N - [(2  
 10 S) - 4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-  
 オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル] カル  
 ボキシアミド



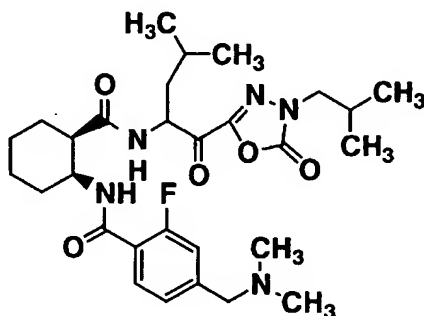
TLC : R f 0.28 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.81-7.74 (m, 2H), 7.53-7.38 (m, 3H), 6.89 (brd, J = 7.8 Hz,  
 1H), 6.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.33-5.21 (m, 1H), 4.71-4.58 (m, 1H), 3.67 (dd, J =

13.5, 7.2 Hz, 1H), 3.61 (dd,  $J = 13.5, 7.2$  Hz, 1H), 3.05 (q,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 2.24-1.30 (m, 10H), 0.98 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 0.70 and 0.69 (each d,  $J = 6.0$  Hz, totally 6H)。

#### 実施例 10 (23)

- 5 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - ジメチルアミノメチル - 2 - フルオロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド

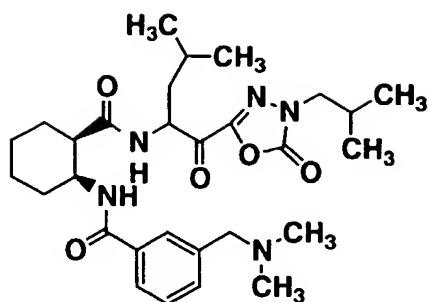


- 10 T L C : R f 0.73 and 0.55 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.01-7.90 (m, 1H), 7.45-7.32 (m, 1H), 7.20-7.08 (m, 2H), 6.42 and 6.24 (each brd,  $J = 6.3$  Hz, totally 1H), 5.38-5.25 (m, 1H), 4.51-4.40 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.84-2.70 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.20-1.40 (m, 12H), 1.02-0.80 (m, 12H)。

15

#### 実施例 10 (24)

- 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (3 - ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド
- 20



TLC : R<sub>f</sub> 0.48 and 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.75-7.60 (m, 2H), 7.50- 7.30 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H),

6.29 and 6.24 (each d, J = 8.2 Hz, totally 1H), 5.40-5.20 (m, 1H), 4.45-4.25 (m, 1H),

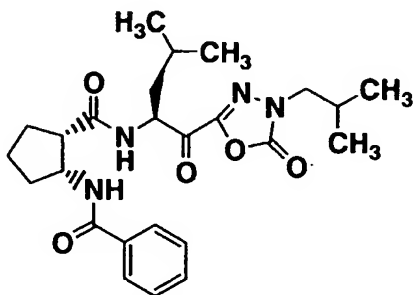
5 3.67 and 3.66 (each dd, J = 14.0, 7.1 Hz, totally 1H), 3.63 and 3.60 (each dd, J = 14.0,

7.1 Hz, totally 1H), 3.47 (s, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.25 and 2.24 (each s, totally

6H), 2.20-1.35 (m, 12H), 1.05-0.80 (m, 12H)。

#### 実施例 10 (25)

- 10 1 - [(1 S, 2 R) - 2 - ベンゾイルアミノシクロペンチル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.83-7.75 (m, 2H), 7.52-7.37 (m, 3H), 6.91 (brd, J = 8.1 Hz,

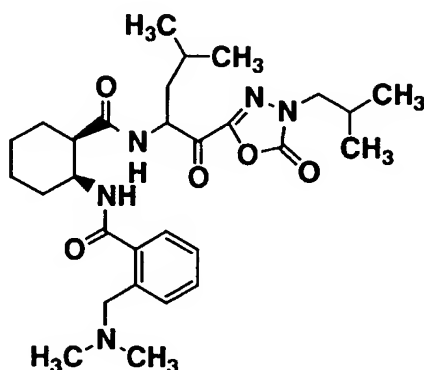
1H), 6.23 (brd, J = 5.7 Hz, 1H), 5.22-5.12 (m, 1H), 4.68-4.54 (m, 1H), 3.65 (dd, J =



14.1, 7.2 Hz, 1H), 3.56 (dd,  $J = 14.1, 7.2$  Hz, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.22-1.30 (m, 10H), 0.97 and 0.96 (each d,  $J = 6.6$  Hz, totally 6H), 0.94 and 0.91 (each d,  $J = 6.6$  Hz, totally 6H)。

#### 5 実施例 10 (26)

1-[(1R, 2S)-2-(2-ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.41 and 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  10.65-10.45 (m, 1H), 8.05-7.90 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 2H), 7.25-7.10 (m, 1H), 7.01 and 6.36 (each d,  $J = 7.0$  and 7.4 Hz, totally 1H), 5.25-5.10 (m, 1H), 4.51 and 4.34 (each br, totally 1H), 3.80-3.30 (m, 4H), 3.10-2.90 (m, 1H),

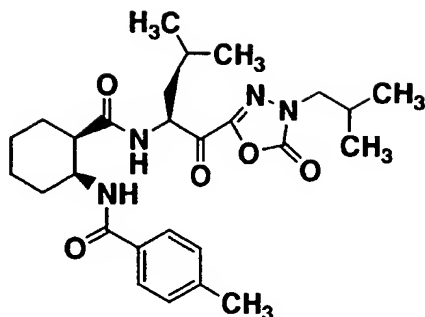
15 2.23 and 2.20 (each s, totally 6H), 2.20-1.20 (m, 12H), 1.05-0.75 (m, 12H)。

#### 実施例 10 (27)

1-[(1R, 2S)-2-(4-メチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペン

20

チル] カルボキシアミド

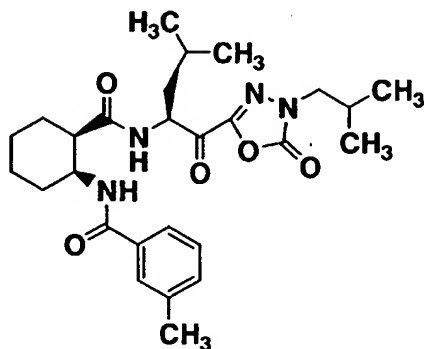


TLC : R f 0.43 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (brd, J = 8.1 Hz, 1H), 6.16 (brd, J = 7.2 Hz, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.68 and 3.61 (each dd, J = 13.8, 6.9 Hz, each 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.25-1.40 (m, 12H), 0.98, 0.87 and 0.82 (each d, J = 6.3 Hz, totally 12H)。

#### 実施例 10 (28)

10 1-[(1R, 2S)-2-(3-メチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド



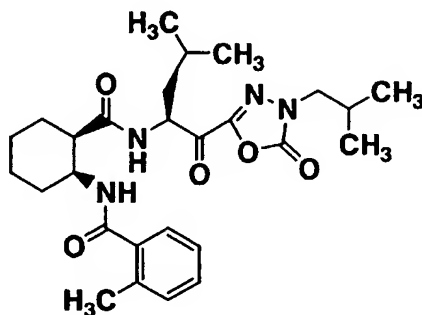
15 TLC : R f 0.42 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.59 (s, 1H), 7.55 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.05 (brd, J = 8.1 Hz, 1H), 6.14 (brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.68 and 3.61 (each dd, J = 13.8, 6.9 Hz, each 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.24-1.40 (m, 12H), 0.98, 0.87 and 0.82 (each d, J = 6.3 Hz, totally 12H)。

5

#### 実施例 10 (29)

1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (2 - メチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.38-7.16 (m, 4H), 6.66 (brd, J = 8.7 Hz, 1H), 6.13 (brd, J = 8.1 Hz, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.68 and 3.61 (each dd, J = 13.8, 6.9 Hz, each 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.30-1.40 (m, 12H), 1.04-0.90 (m, 12H)。

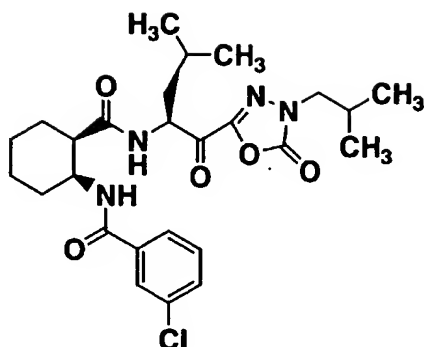
15

#### 実施例 10 (30)

1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (3 - クロロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル]

20

チル] カルボキシアミド

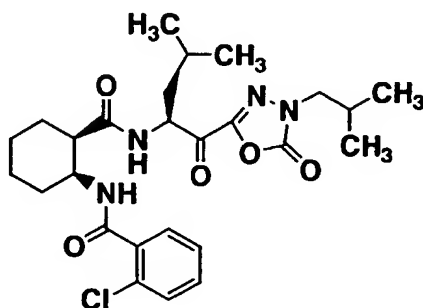


TLC : Rf 0.53 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.76 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (brd, J = 8.1 Hz, 1H), 6.10 (brd, J = 8.1 Hz, 1H), 5.42-5.30 (m, 1H), 4.38-4.25 (m, 1H), 3.69 and 3.62 (each dd, J = 14.1, 7.2 Hz, each 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.30-1.40 (m, 12H), 0.99, 0.89 and 0.86 (each d, J = 6.0 Hz, totally 12H)。

#### 10 実施例 10 (31)

1-[(1R, 2S)-2-(2-クロロベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ベンチル]カルボキシアミド



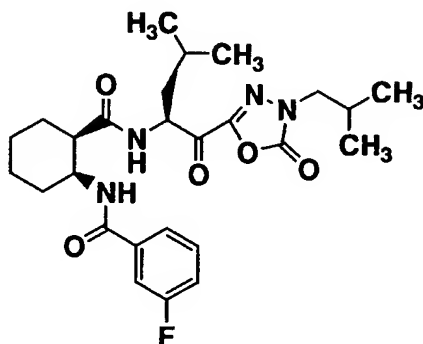
TLC : R f 0.41 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.60 (dd, J = 6.9, 2.4 Hz, 1H), 7.42-7.25 (m, 3H), 6.99 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 6.14 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 5.38-5.25 (m, 1H), 4.43-4.35 (m, 1H), 3.68 and 3.61 (each dd, J = 13.8, 7.2 Hz, each 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.23-1.41 (m, 12H),

5 1.05-0.88 (m, 12H)。

### 実施例 10 (32)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (3-フルオロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2S) - 4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル] カルボキシアミド



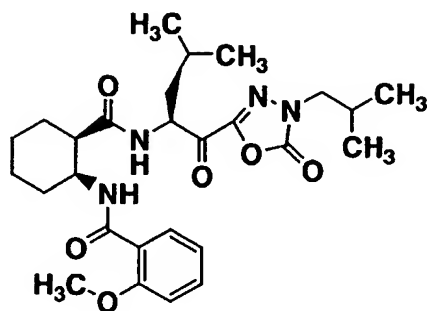
TLC : R f 0.49 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.50 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.30-7.15 (m, 2H), 6.10 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 5.42-5.31 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 1H), 3.68 and 3.61 (each dd, J = 13.8, 7.2 Hz, each 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.30-1.40 (m, 12H), 0.98, 0.88, and 0.86 (each d, J = 6.6 Hz, totally 12H)。

### 実施例 10 (33)

20 1 - [(1R, 2S) - 2 - (2-メトキシベンゾイルアミノ) シクロヘキシル]

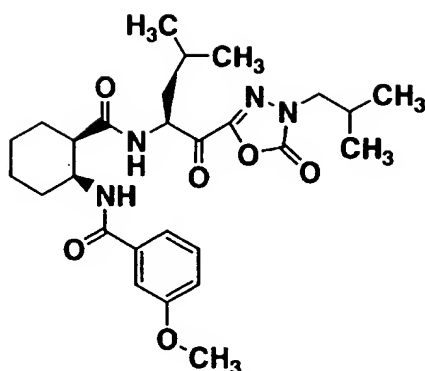
ル] -N- [(2S) - 4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル] カルボキシアミド



- 5 TLC : R f 0.36 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.55 (brd, J = 8.1 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.58 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 5.30- 5.20 (m, 1H), 4.65-4.50 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.68 and 3.61 (each dd, J = 13.8, 7.8 Hz, each 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.25-1.38 (m, 12H), 0.96,  
 10 0.78, and 0.74 (each d, J = 6.3 Hz, totally 12H)。

#### 実施例 10 (34)

- 1 - [(1R, 2S) - 2-(3-メトキシベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(2S) - 4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロ  
 15 ロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル] カルボキシアミド

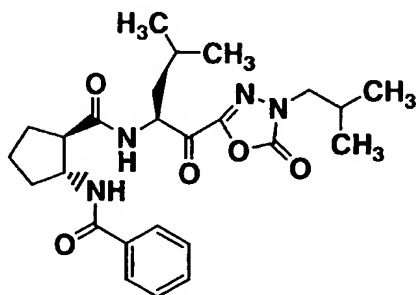


TLC : R f 0.37 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.40-7.30 (m, 3H), 7.11 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H),  
6.14 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.68  
5 and 3.61 (each dd, J = 13.8, 7.8 Hz, each 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.30-1.40 (m, 12H),  
0.98, 0.90, and 0.88 (each d, J = 6.3 Hz, totally 12H)。

#### 実施例 10 (35)

1- [(1R, 2R) - 2-ベンゾイルアミノシクロペンチル] -N- [(2  
10 S) - 4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-  
オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) -2-ペンチル] カル  
ボキシアミド



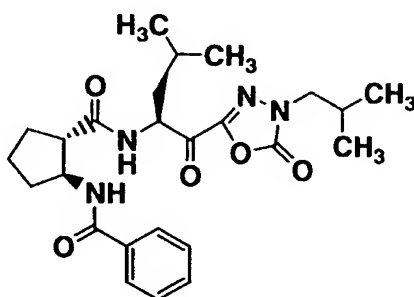
TLC : R f 0.34 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.57 (brd, J = 6.0 Hz, 1H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.58-7.42 (m,

3H), 6.27 (brd, J = 6.0 Hz, 1H), 5.30-5.20 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.67 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 2.94-2.79 (m, 1H), 2.27-1.50 (m, 10H), 1.08-0.91 (m, 12H)。

# 5 実施例 10 (36)

1 - [(1 S, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロペンチル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.84 (brd, J = 6.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.58-7.42 (m, 3H), 6.26 (brd, J = 5.7 Hz, 1H), 5.29-5.20 (m, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 3.67 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.29-1.48 (m, 10H), 1.02 and 1.00 (each d, J = 6.6 Hz, totally 6H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

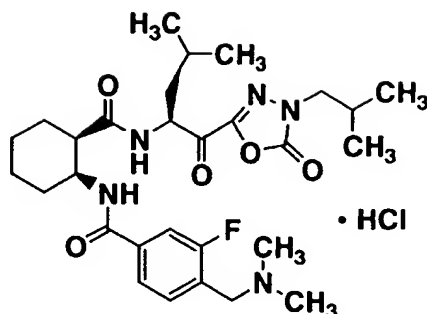
15

# 実施例 10 (37)

1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - ジメチルアミノメチル - 3 - フルオロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド・塩酸塩

20



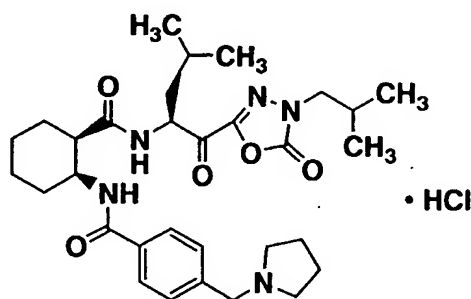


TLC : R f 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.47 and 8.37 (each brd, J = 6.9 Hz, totally 1H), 8.03 and 7.88 (each brd, J = 7.8 Hz, totally 1H), 7.80-7.58 (m, 3H), 4.90 (m, 1H), 4.42-4.25 (m, 3H), 3.56 and 3.51 (each dd, J = 12.3, 6.9 Hz, each 1H), 2.74 (brs, 7H), 2.10-1.82 (m, 3H), 1.70-1.20 (m, 9H), 0.88, 0.74 and 0.69 (each d, J = 6.0 Hz, totally 12H)。

#### 実施例 10 (38)

1-[(1R, 2S)-2-(4-ピロリジノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド・塩酸塩



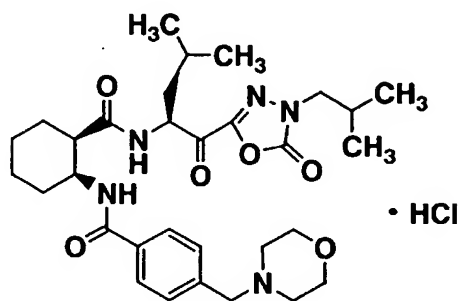
TLC : R f 0.39 and 0.34 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.48 and 8.38 (each d, J = 6.6 Hz, totally 1H), 7.87-7.71 (m, 3H), 7.67-7.62 (m, 2H), 4.95-4.80 (m, 1H), 4.38 and 4.37 (each s, totally 2H), 4.30-

4.14 (m, 1H), 3.61-3.45 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 7H), 1.69-1.23 (m, 9H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.84, 0.83, 0.74, and 0.69 (each d, J = 6.0 Hz, totally 6H)。

#### 5 実施例 10 (39)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4 - モルホリノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド・塩酸塩



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

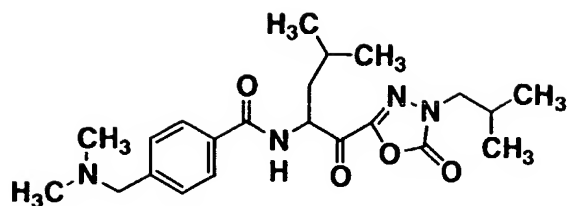
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.38 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.87-7.81 (m, 3H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.38 (br-s, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.81-3.74 (m, 2H), 3.61-3.48 (m, 2H), 3.25-3.01 (m, 4H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.07-1.86 (m, 2H), 1.66-1.23 (m, 10H), 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

15

#### 実施例 10 (40)

(4 - ジメチルアミノメチル) - N - [4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - (1, 3, 4 - オキサジアゾリン) - 5 - イル) ペンチル] ベンズアミド

20

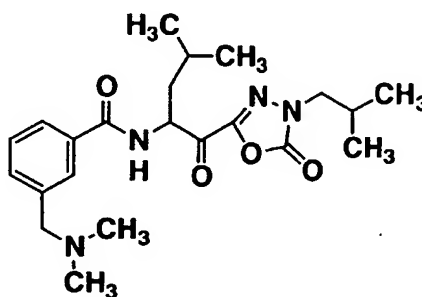


T L C : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.65-5.55 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 12.5, 7.4 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 12.5, 7.5 Hz, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.85-1.55 (m, 3H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 9H)。

#### 実施例 10 (41)

(3-ジメチルアミノメチル) - N - [4-メチル-1-オキソ-1-(3-  
10 - (2-メチルプロピル) - 2-オキソ-(1, 3, 4-オキサジアゾリン)  
- 5-イル) ペンチル] ベンズアミド

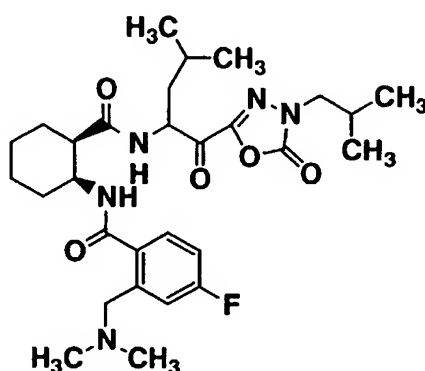


T L C : R f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.75 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H),  
15 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.65-5.55 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 13.7, 7.1 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 13.7, 7.2 Hz), 3.48 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.90-1.60 (m, 3H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

実施例 10 (42)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (2 - ジメチルアミノメチル - 4 - フルオロベン  
 ゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3  
 5 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン -  
 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド

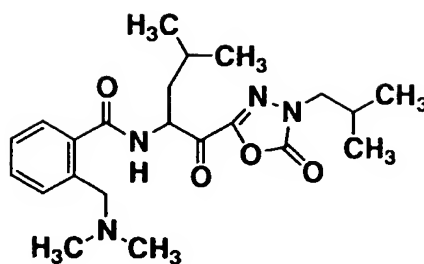


TLC : R<sub>f</sub> 0.53 and 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 10.51 and 10.45 (each brd, J = 7.2 Hz, totally 1H), 8.02 and  
 10 7.99 (each t, J = 5.4 Hz, totally 1H), 7.13-7.05 (m, 1H), 6.92-6.80 (m, 1H), 6.83 and  
 6.24 (each brd, J = 6.9 Hz, totally 1H), 5.26-5.10 (m, 1H), 4.48 and 4.32 (each m,  
 totally 1H), 3.80-3.30 (m, 4H), 3.10 and 2.90 (each m, totally 1H), 2.50-1.21 (m,  
 18H), 1.10-0.70 (m, 12H)。

15 実施例 10 (43)

(2 - ジメチルアミノメチル) - N - [4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3  
 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - (1, 3, 4 - オキサジアゾリン)  
 - 5 - イル) ペンチル] ベンズアミド

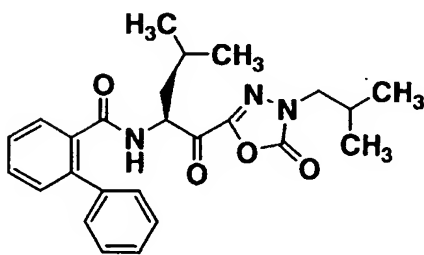


T L C : R f 0.65 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  11.39 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 5.50-5.40 (m, 1H), 4.04 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, J =  
 5 14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.20 (septet, J = 7.0 Hz, 1H), 1.85-1.50 (m, 3H), 1.10-0.90 (m, 12H)。

#### 実施例 10 (44)

2-フェニル-N-[4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロ  
 10 ピル)-2-オキソ-(1, 3, 4-オキサジアゾリン)-5-イル)ペンチル]ベンズアミド

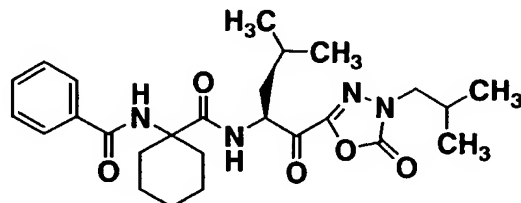


T L C : R f 0.52 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

N M R (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.75-7.70 (m, 1H), 7.55-7.30 (m, 8H), 5.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H),  
 15 5.26 (ddd, J = 9.8, 7.5, 4.1 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 13.7, 7.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 13.7, 7.0 Hz, 1H), 2.16 (septet, J = 7.0 Hz, 1H), 1.45-1.05 (m, 3H), 0.98 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

実施例 10 (45)

1 - [1-ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [(2S) - 4-メチル  
- 1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3,  
4-オキサジアゾリン-5-イル) - 2-ペンチル] カルボキシアミド



5

TLC : R<sub>f</sub> 0.68 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

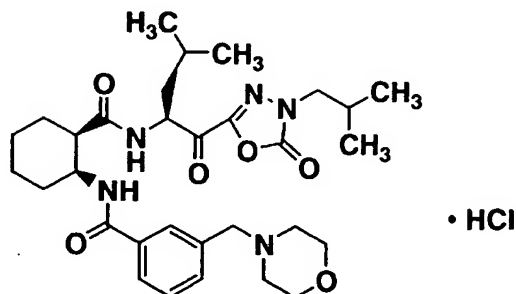
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.89 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 6.09 (brs, 1H), 5.38-5.23 (m, 1H), 3.64 and 3.58 (each dd, J = 6.9 Hz, each 1H), 2.40-1.21 (m, 14H), 1.10-0.90 (m, 12H)。

10

実施例 10 (46)

1 - [(1R, 2S) - 2-(3-モルホリノメチルベンゾイルアミノ)シク  
ロヘキシル] - N - [(2S) - 4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-  
メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)  
- 2-ペンチル] カルボキシアミド・塩酸塩

15

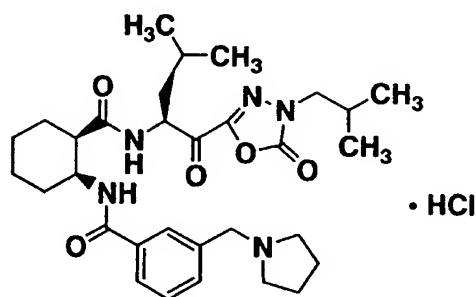


TLC : R<sub>f</sub> 0.49 and 0.38 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.47 and 8.37 (each d,  $J = 6.0$  Hz, totally 1H), 8.04 and 7.96 (each s, totally 1H), 7.83-7.65 (m, 3H), 7.52 (t-like,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.94-4.84 (m, 1H), 4.37 (br-s, 2H), 4.31 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.61-3.48 (m, 2H), 3.38-3.04 (m, 4H), 2.73-2.71 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 3H), 1.71-1.23 (m, 9H),  
 5 0.90 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 0.84, 0.82, 0.75, and 0.69 (each d,  $J = 6.0$  Hz, totally 6H)。

#### 実施例 10 (47)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (3-ピロリジノメチルベンゾイルアミノ) シクロ  
 ロヘキシル] - N - [(2S) - 4-メチル-1-オキソ-1 - (3 - (2 -  
 10 メチルプロピル) - 2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)  
 - 2-ペンチル] カルボキシアミド・塩酸塩



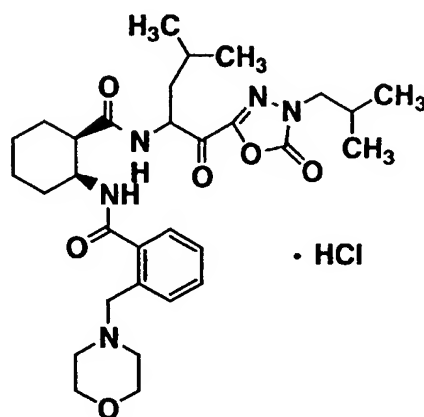
TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.37 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.5$  Hz,  
 15 2H), 7.73 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.51 (t-like,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.95-4.86 (m, 1H), 4.39  
 and 4.37 (each s, totally 2H), 4.29 (m, 1H), 3.61-3.47 (m, 2H), 3.41-3.22 (m, 2H),  
 3.05 (m, 2H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 7H), 1.68-1.23 (m, 9H), 0.89 (d,  $J =$   
 6.6 Hz, 6H), 0.74 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 0.68 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H)。

#### 20 実施例 10 (48)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (2-モルホリノメチルベンゾイルアミノ) シク

ロヘキシル] -N- [4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ブチル] カルボキシアミド・塩酸塩

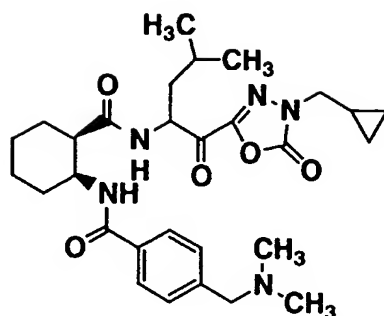


- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.46 and 0.43 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.55-8.30 (m, 2H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.59-7.49 (m, 3H),  
 4.92-4.85 (m, 1H), 4.50-4.27 (m, 3H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.63-  
 3.48 (m, 2H), 3.32-3.00 (m, 4H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.18-1.80 (m, 4H), 1.74-1.23 (m,  
 8H), 0.90 and 0.89 (each d, J = 6.6 Hz, totally 6H), 0.81 and 0.77 (each d, J = 6.3 Hz,  
 10 totally 6H)。

#### 実施例 10 (49)

- 1 - [(1R, 2S) - 2 - (4-ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ)  
 シクロヘキシル] -N- [4-メチル-1-オキソ-1-(3-シクロプロ  
 15 ピルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2  
 -ペンチル] カルボキシアミド





T L C : R f 0.43 and 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.76 and 7.72 (each d, J = 8.4 Hz, totally 2H), 7.37 and 7.36 (each d, J = 8.4 Hz, totally 2H), 7.13 and 7.10 (each d, J = 7.4 Hz, totally 1H), 6.40-6.20 (m, 1H), 5.40-5.20 (m, 1H), 4.34 (br, 1H), 3.76 and 3.75 (each dd, J = 14.3, 7.4 and 14.5, 7.1 Hz, totally 1H), 3.63 and 3.60 (each dd, J = 14.3, 7.4 and 14.5, 7.6 Hz, totally 1H), 3.46 and 3.45 (each s, totally 2H), 2.86 (br, 1H), 2.24 and 2.23 (each s, totally 6H), 2.20-1.35 (m, 11H), 1.35-1.10 (m, 1H), 1.00, 0.94, 0.89 and 0.83 (each d, J = 6.2, 6.2, 5.8 and 5.8 Hz, totally 6H), 0.70-0.30 (m, 4H)。

#### 10 塩酸塩

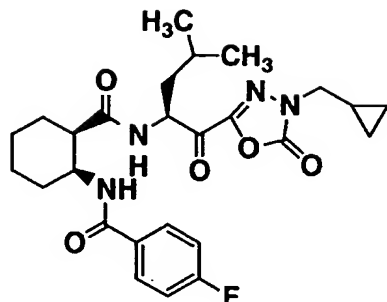
T L C : R f 0.43 and 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.85 and 7.81 (each d, J = 8.6 Hz, totally 2H), 7.73 and 7.65 (each d, J = 8.6 Hz, totally 2H), 7.47 and 7.16 (each d, J = 8.0 Hz, totally 1H), 7.09 and 6.34 (each d, J = 7.2 Hz, totally 1H), 5.45-5.20 (m, 1H), 4.45-4.10 (m, 3H), 3.78 and 3.76 (each dd, J = 14.4, 7.1 and 14.3, 6.9 Hz, totally 1H), 3.64 and 3.61 (each dd, J = 14.4, 7.7 and 14.3, 7.3 Hz, totally 1H), 3.05-2.60 (m, 7H), 2.20-1.35 (m, 11H), 1.35-1.10 (m, 1H), 1.05-0.80 (m, 6H), 0.70-0.30 (m, 4H)。

#### 実施例 10 (50)

- 20 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - フルオロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペ

ンチル] カルボキシアミド

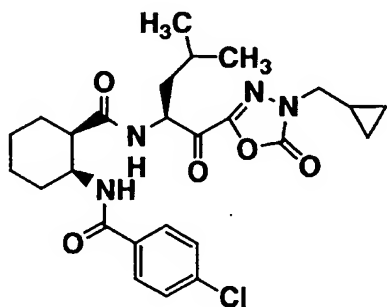


TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.78 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.45-5.30 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 1H), 3.77 (dd, J = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 14.5, 7.6 Hz, 1H), 2.83 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 2.20-1.35 (m, 11H), 1.35-1.10 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.70-0.35 (m, 4H)。

#### 10 実施例 10 (51)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4-クロロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2S) - 4-メチル-1-オキソ-1-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) - 2-ペンチル] カルボキシアミド



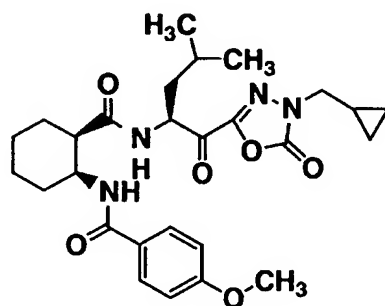
15

TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.45-5.30 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 1H), 3.77 (dd, J = 14.4, 7.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 14.4, 7.7 Hz, 1H), 2.83 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 2.20-1.35 (m, 11H), 1.35-1.10 (m, 1H), 0.91 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 5.8 Hz, 3H),  
 5 0.70-0.35 (m, 4H)。

### 実施例 10 (52)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4-メトキシベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2S) - 4-メチル-1-オキソ-1-(3-シクロプロピル  
 10 メチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) - 2-ペンチル] カルボキシアミド



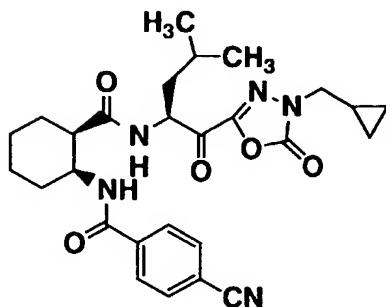
TLC: R<sub>f</sub> 0.27 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.45-5.25 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (dd, J = 14.5, 7.1 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 14.5, 7.5 Hz, 1H), 2.83 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 2.20-1.35 (m, 11H), 1.35-1.10 (m, 1H), 0.89 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.70-0.35 (m, 4H)。

### 20 実施例 10 (53)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4-シアノベンゾイルアミノ) シクロヘキシル]

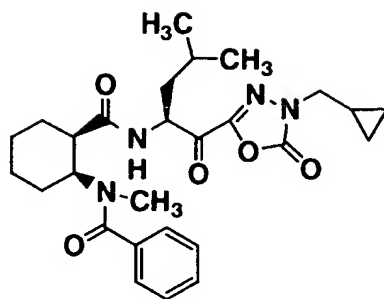
－N－[(2S)－4－メチル－1－オキソ－1－(3－シクロプロピルメチル－2－オキソ－1, 3, 4－オキサジアゾリン－5－イル)－2－ペンチル] カルボキシアミド



- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.45-5.30 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 1H), 3.78 (dd, J = 14.5, 7.1 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 14.5, 7.6 Hz, 1H), 2.83 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 2.20-1.35 (m, 11H), 1.35-1.10 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 3H),  
 10 0.70-0.35 (m, 4H)。

#### 実施例 10 (54)

- 1－[(1R, 2S)－2－(N－ベンゾイル－N－メチルアミノ) シクロヘキシル]－N－[(2S)－4－メチル－1－オキソ－1－(3－シクロプロピルメチル－2－オキソ－1, 3, 4－オキサジアゾリン－5－イル)－2－ペンチル] カルボキシアミド
- 15

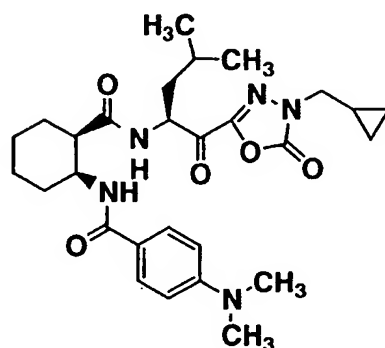


TLC : R f 0.45 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.50-7.20 (m, 5H), 6.51-6.13 (br, 1H), 5.35-5.22 (m, 1H), 4.67-4.20 (br, 1H), 3.76 and 3.61 (each dd, J = 14.7 and 7.2 Hz, each 1H), 3.33-3.02 (br, 5 1H), 2.88 (s, 3H), 2.62-2.35 (m, 1H), 2.04-1.07 (m, 11H), 1.07-0.79 (m, 6H), 0.70-0.56 and 0.50-0.32 (each m, each 2H)。

#### 実施例 10 (55)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (N - (4 - ジメチルアミノベンゾイルアミノ) シクロヘキシル) - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



フリー体

15 TLC : R f 0.26 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.66 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J =

9.0 Hz, 2H), 6.33 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.40-5.25 (m, 1H), 4.45-4.30 (m, 1H), 3.75 (dd,  $J = 14.4, 7.3$  Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J = 14.4, 7.4$  Hz, 1H), 3.02 (s, 6H), 2.82 (q,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 2.15-1.35 (m, 11H), 1.30-1.10 (m, 1H), 0.88 (d,  $J = 5.8$  Hz, 3H), 0.83 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.70-0.35 (m, 4H)。

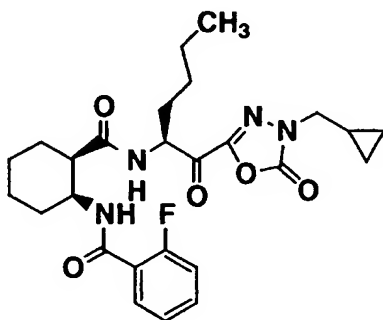
#### 5 塩酸塩

TLC : Rf 0.26 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.25 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.45-5.20 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 1H), 3.75 (dd,  $J = 14.4, 7.2$  Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J = 14.4, 7.7$  Hz, 1H), 3.15 (s, 6H), 2.83 (q,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 2.15-1.35 (m, 11H), 1.35-1.10 (m, 1H), 0.93 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 0.90 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 0.70-0.35 (m, 4H)。

#### 実施例 10 (56)

1-[(1R, 2S)-2-(2-フルオロベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-1-オキソ-1-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ヘキシル]カルボキシアミド



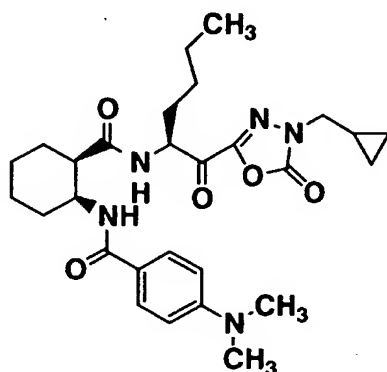
TLC : Rf 0.31 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.05 (dt,  $J = 2.2, 7.9$  Hz, 1H), 7.60-7.40 (m, 2H), 7.25 (dt,  $J = 1.1, 7.5$  Hz, 1H), 7.11 (ddd,  $J = 12.0, 8.2, 1.1$  Hz, 1H), 6.36 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.30

(dt,  $J = 4.2, 7.6$  Hz, 1H), 4.55-4.35 (m, 1H), 3.73 (dd,  $J = 14.5, 7.2$  Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J = 14.5, 7.6$  Hz, 1H), 2.83 (q,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 2.20-1.05 (m, 15H), 0.85-0.70 (m, 3H), 0.70-0.35 (m, 4H)。

# 5 実施例 10 (57)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4-ジメチルアミノベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2S) - 1-オキソ-1-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) - 2-ヘキシル] カルボキシアミド



10

フリー体

TLC : Rf 0.22 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.67 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.44 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.24 (ddd,  $J = 8.4, 7.2$  and 4.8 Hz, 1H), 4.45-4.30 (m, 1H), 3.74 (dd,  $J = 14.2, 7.2$  Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J = 14.2, 7.2$  Hz, 1H), 3.01 (s, 6H), 2.82 (q,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 2.15-1.15 (m, 15H), 0.85-0.70 (m, 3H), 0.70-0.35 (m, 4H)。

15

塩酸塩

TLC : Rf 0.22 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

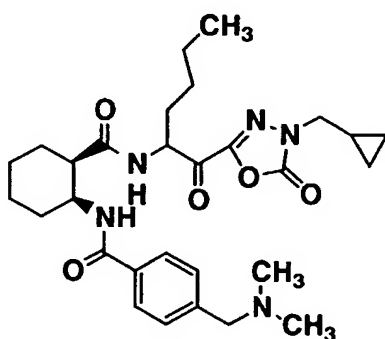
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.88 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J =$

20

8.2 Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.28 (dt,  $J = 4.7, 8.0$  Hz, 1H), 4.40-4.20 (m, 1H), 3.75 (dd,  $J = 14.9, 7.4$  Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J = 14.9, 7.8$  Hz, 1H), 3.16 (s, 6H), 2.84 (q,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 2.15-1.15 (m, 15H), 0.90-0.70 (m, 3H), 0.70-0.35 (m, 4H)。

# 5 実施例 10 (58)

1-[(1R, 2S)-2-(4-ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[1-オキソ-1-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ヘキシル]カルボキシアミド



10

フリー体

TLC: R<sub>f</sub> 0.47 and 0.38 (クロロホルム: メタノール= 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.76 and 7.73 (each d,  $J = 8.0$  and 8.2 Hz, totally 2H), 7.37 and 7.36 (each d,  $J = 8.0$  and 8.2 Hz, totally 2H), 7.17 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.45-6.30 (m, 1H), 5.35-5.15 (m, 1H), 4.45-4.25 (m, 1H), 3.75 and 3.73 (each dd,  $J = 14.4, 7.1$  Hz, totally 1H), 3.66 and 3.63 (each dd,  $J = 14.4, 7.4$  Hz, totally 1H), 3.46 (s, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.24 (s, 6H), 2.20-1.10 (m, 15H), 0.90-0.70 (m, 3H), 0.70-0.35 (m, 4H)。

15

塩酸塩

TLC: R<sub>f</sub> 0.47 and 0.38 (クロロホルム: メタノール= 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.87 and 7.83 (each d,  $J = 8.4$  and 8.6 Hz, totally 2H), 7.72 and 7.66 (each d,  $J = 8.4$  and 8.6 Hz, totally 2H), 7.51 and 7.22 (each d,  $J = 8.0$  Hz,

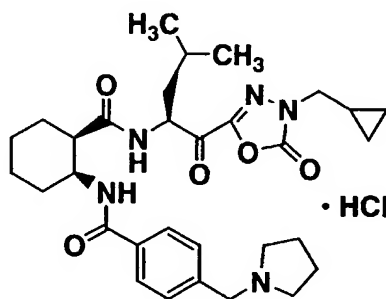
20



totally 1H), 6.91 and 6.39 (each d, J = 6.6 and 7.8 Hz, totally 1H), 5.40-5.10 (m, 1H), 4.40-4.10 (m, 3H), 3.85-3.55 (m, 2H), 3.00-2.60 (m, 7H), 2.30-1.10 (m, 15H), 0.95-0.70 (m, 3H), 0.70-0.35 (m, 4H)。

# 5 実施例 10 (59)

1-[(1R, 2S)-2-(4-ピロリジノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド・塩酸塩



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.30 and 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.50 and 8.39 (each d, J = 6.3 Hz, totally 1H), 7.88-7.62 (m, 5H), 4.94-4.81 (m, 1H), 4.38 and 4.37 (each s, totally 2H), 4.32-4.12 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 2H), 3.38-3.25 (m, 2H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 7H), 1.68-1.22 (m, 8H), 1.17-1.06 (m, 1H), 0.86, 0.84, 0.75, and 0.71 (each d, J = 6.3 Hz, totally 6H), 0.53-0.49 (m, 2H), 0.36-0.33 (m, 2H)。

15

# 実施例 10 (60)

1-[(1R, 2S)-2-(4-モルホリノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)

20

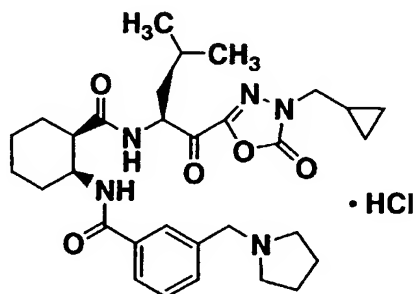


T L C : R f 0.53 and 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  10.50 and 10.44 (each brd, J = 7.2 Hz, totally 1H), 8.03 and 7.99 (each t, J = 5.4 Hz, totally 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.85 and 6.23 (each brd, J = 7.5 Hz, totally 1H), 5.30-5.10 (m, 1H), 4.50 and 4.31 (each m, totally 1H), 3.80-3.30 (m, 4H), 3.05 and 2.92 (each m, totally 1H), 2.24 and 2.21 (each s, totally 6H), 2.30-1.10 (m, 12H), 0.99 and 0.78 (each m, totally 6H), 0.63 and 0.43 (each m, each 2H)。

### 実施例 10 (62)

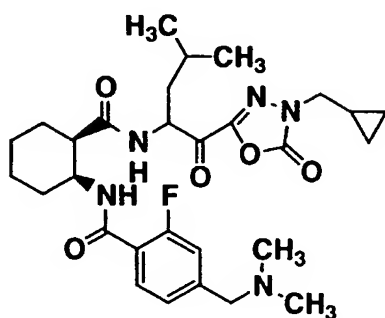
- 10 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (3 - ピロリジノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド・塩酸塩



- 15 T L C : R f 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
- N M R (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  8.49 and 8.38 (each d, J = 6.6 Hz, totally 1H), 8.01 and 7.93 (each s, totally 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t-like, J = 7.5 Hz, 1H), 4.93-4.87 (m, 1H), 4.39 and 4.37 (each s, totally 2H), 4.38 (m, 1H), 3.87-3.53 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.75-2.72 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 7H), 1.58-1.24 (m, 8H), 1.17-1.05 (m, 1H), 0.86, 0.84, 0.76, and 0.70 (each d, J = 6.0 Hz, totally 6H), 0.54-0.48 (m, 2H), 0.36-0.33 (m, 2H)。

実施例 10 (63)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4 - ジメチルアミノメチル - 2 - フルオロベン  
 ゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3  
 5 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5  
 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド

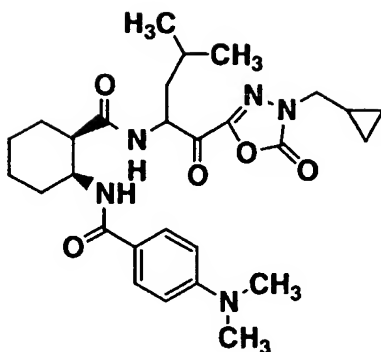


TLC : R<sub>f</sub> 0.57 and 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.02-7.92 (m, 1H), 7.48-7.35 (m, 1H), 7.21-7.05 (m, 2H), 6.39  
 10 and 6.22 (each brd, J = 6.9 Hz, totally 1H), 5.42-5.25 (m, 1H), 4.52-4.38 (m, 1H),  
 3.80-3.54 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.24 (s, 6H), 2.15-1.40 (m, 11H),  
 1.30-1.15 (m, 1H), 0.99, 0.96, 0.87, and 0.80 (each d, J = 6.3 Hz, totally 6H), 0.70  
 and 0.42 (each m, each 2H)。

15 実施例 10 (64)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4 - ジメチルアミノベンゾイルアミノ) シクロ  
 ヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - シクロプロピルメ  
 チル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペン  
 チル] カルボキシアミド

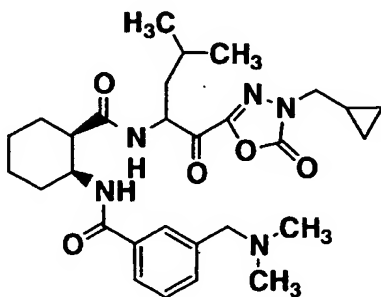


TLC : R f 0.38 (トルエン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.72 and 7.66 (each d, J = 8.7 Hz, totally 2H), 6.87 and 6.81 (each d, J = 8.4 Hz, totally 1H), 6.66 and 6.65 (each d, J = 8.7 Hz, totally 2H), 6.33-6.29 (m, 1H), 5.35-5.20 (m, 1H), 4.38-4.33 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.01 (m, 6H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.15-1.45 (m, 11H), 1.29-1.16 (m, 1H), 0.99-0.82 (m, 6H), 0.64-0.61 (m, 2H), 0.42 (m, 2H)。

#### 実施例 10 (65)

- 10 1 - [(1R, 2S) - 2 - (3 - ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド

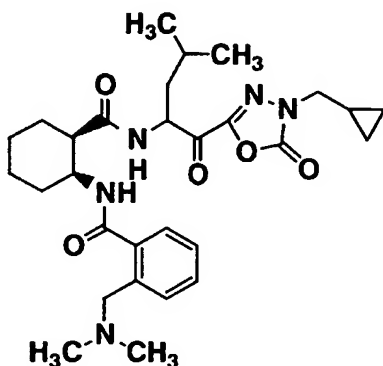


- 15 TLC : R f 0.48 and 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.75-7.60 (m, 2H), 7.50-7.30 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H),

6.31 and 6.26 (each d,  $J = 7.8$  and  $8.0$  Hz, totally 1H), 5.40-5.20 (m, 1H), 4.45-4.25 (m, 1H), 3.76 and 3.75 (each dd,  $J = 14.5, 7.2$  Hz, totally 1H), 3.63 and 3.61 (each dd,  $J = 14.5, 7.4$  Hz, totally 1H), 3.47 (s, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.25 and 2.24 (each s, totally 6H), 2.20-1.35 (m, 11H), 1.35-1.10 (m, 1H), 1.00, 0.94, 0.88 and 0.83 (each d,  $J = 6.2$  Hz, totally 6H), 0.70-0.35 (m, 4H)。

### 実施例 10 (66)

1-[(1R, 2S)-2-(2-ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-オキソ-1-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド

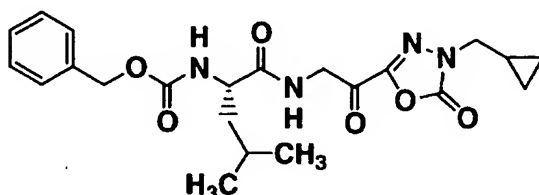


TLC: Rf 0.42 and 0.36 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.65-10.45 (m, 1H), 8.05-7.90 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 2H), 7.25-7.10 (m, 1H), 7.00 and 6.34 (each d,  $J = 7.0$  and  $7.2$  Hz, totally 1H), 5.30-5.10 (m, 1H), 4.52 and 4.34 (each br, totally 1H), 3.80-3.30 (m, 4H), 3.10-2.85 (m, 1H), 2.23 and 2.21 (each s, totally 6H), 2.20-1.35 (m, 11H), 1.30-1.10 (m, 1H), 0.96, 0.95, 0.71 and 0.68 (each d,  $J = 6.2, 6.2, 6.0$  and  $6.0$  Hz, totally 6H), 0.65-0.35 (m, 4H)。

### 20 実施例 10 (67)

(2S)-N-[2-オキソ-2-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)エチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



5 TLC: R<sub>f</sub> 0.73 (クロロホルム:メタノール=9:1);

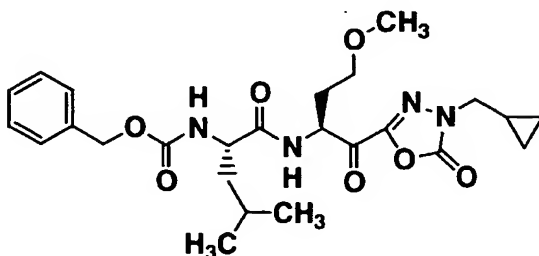
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.46-7.24 (m, 5H), 6.98-6.79 (br, 1H), 5.34-5.18 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.60 (brs, 2H), 4.37-4.22 (m, 1H), 3.69 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.00-1.46 (m, 3H), 1.32-1.18 (m, 1H), 1.10-0.90 (m, 6H), 0.70-0.57 and 0.47-0.38 (each m, totally 4H).

10

#### 実施例 10 (68)

(2S)-N-[(2S)-4-メトキシ-1-オキソ-1-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ブチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタン

15 アミド



TLC: R<sub>f</sub> 0.43 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

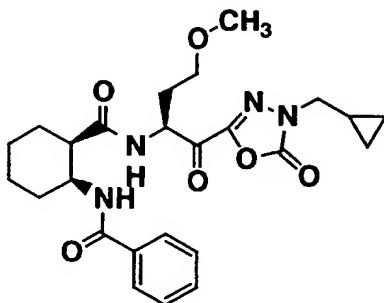
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.25 (m, 5H), 7.13 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.28 (q, J = 6.0 Hz,

1H), 5.20-5.05 (m, 3H), 4.30- 4.15 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.50-3.30 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.80-1.40 (m, 3H), 1.30-1.15 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 0.65-0.60 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。

5

#### 実施例 10 (69)

1 - [(1R, 2S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [(2S) - 4 - メトキシ - 1 - オキソ - 1 - (3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ブチル] カルボ  
10 キシアミド



TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

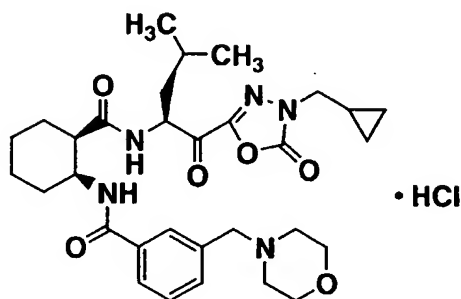
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.80-7.75 (m, 2H), 7.50-7.35 (m, 4H), 7.10 (d, J = 6.0 Hz, 1H),  
5.28 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 3.66 (dd,  
15 J = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.81 (q, J = 4.8 Hz, 1H),  
2.17 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.05-1.45 (m, 8H), 1.30-1.15 (m, 1H), 0.65-0.60 (m, 2H),  
0.45-0.40 (m, 2H)。

#### 実施例 10 (70)

20 1 - [(1R, 2S) - 2 - (3 - モルホリノメチルベンゾイルアミノ) シクロ  
ロヘキシル] - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - シクロ



プロピルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)  
 -2-ペンチル] カルボキシアミド・塩酸塩

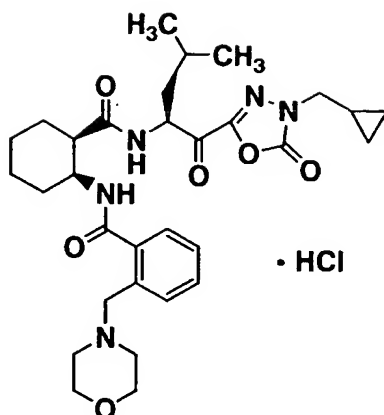


TLC: R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム:メタノール=19:1);

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.48 and 8.38 (each d, J = 6.6 Hz, totally 1H), 8.03 and 7.96 (each s, totally 1H), 7.81 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (t-like, J = 7.5 Hz, 1H), 4.92-4.86 (m, 1H), 4.39 (br-s, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.67-3.53 (m, 2H), 3.41-3.08 (m, 4H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.79-1.21 (m, 9H), 1.18-1.04 (m, 1H), 0.86, 0.84, 0.76, and 0.71 (each d, J = 6.0 Hz, totally 6H), 0.54-0.48 (m, 2H), 0.35-0.33 (m, 2H).
- 10

#### 実施例 10 (71)

- 1 - [(1R, 2S) - 2 - (2-モルホリノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2S) - 4-メチル-1-オキソ-1 - (3-シクロ  
 15 プロピルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)  
 -2-ペンチル] カルボキシアミド・塩酸塩

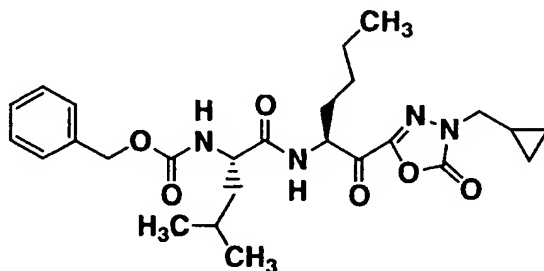


TLC : R f 0.56 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.56-8.21 (m, 2H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 3H), 4.92-4.85 (m, 1H), 4.50-4.33 (m, 3H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.79-3.55 (m, 4H), 3.38-3.08 (m, 4H), 2.80-2.71 (m, 1H), 1.98-1.77 (m, 2H), 1.67-1.22 (m, 9H), 1.18-1.06 (m, 1H), 0.89, 0.83, and 0.79 (each d, J = 6.0 Hz, totally 6H), 0.56-0.49 (m, 2H), 0.37-0.34 (m, 2H)。

#### 実施例 10 (72)

- 10 (2S)-N-[(2S)-1-オキソ-1-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ヘキシル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



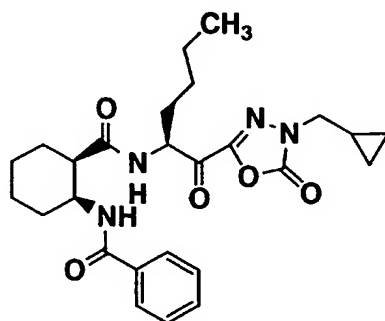
TLC : R f 0.44 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

15 NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.34 (s, 5H), 6.58 (brd, J = 7.4 Hz, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.11 (m,

3H), 4.22 (m, 1H), 3.74 and 3.64 (each dd,  $J = 14.8, 7.4$  Hz, each 1H), 2.03-1.80 (m, 1H), 1.80-1.10 (m, 9H), 1.02-0.80 (m, 9H), 0.60 and 0.43 (each m, each 2H)。

実施例 10 (73)

- 5 1-[(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-1-オキソ-1-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ヘキシル]カルボキシアミド

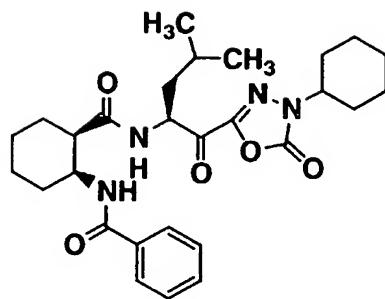


TLC: R<sub>f</sub> 0.65 (クロロホルム:メタノール=9:1);

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.80 (m, 2H), 7.58-7.31 (m, 3H), 7.20 (brd,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.27 (brd,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.29 (ddd,  $J = 8.4, 7.6, 4.4$  Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.75 and 3.64 (each dd,  $J = 14.4, 7.4$  Hz, each 1H), 2.83 (q,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 2.23-1.13 (m, 15H), 0.83 (m, 3H), 0.63 and 0.82 (each m, each 2H)。

- 15 実施例 10 (74)

1-[(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-シクロヘキシル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド

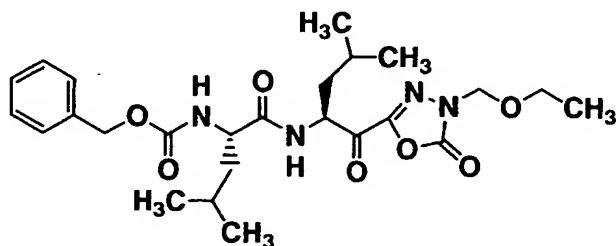


TLC : R f 0.31 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.83-7.74 (m, 2H), 7.53-7.37 (m, 3H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H),  
 6.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.42-5.24 (m, 1H), 4.40-4.28 (m, 1H), 4.03 (tt, J = 11.4, 3.9  
 5 Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.17-1.12 (m, 21H), 0.90 and 0.83 (each d, J = 6.3 Hz,  
 totally 6H)。

#### 実施例 10 (75)

(2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-エトキシメ  
 10 チル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペン  
 チル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド

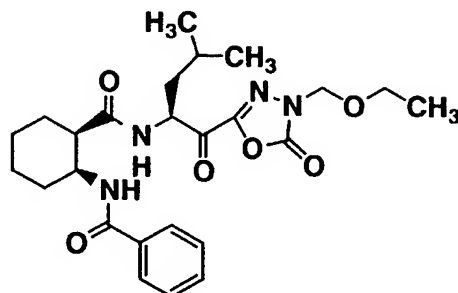


TLC : R f 0.37 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.35 (s, 5H), 6.50 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.40-5.25 (m, 1H), 5.21  
 15 (s, 2H), 5.15-5.05 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.30-4.10 (m, 1H), 3.69 (q, J = 7.0 Hz, 2H),  
 1.80-1.40 (m, 6H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.10-0.80 (m, 12H)。

#### 実施例 10 (76)

1-[(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-エトキシメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド



5

TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

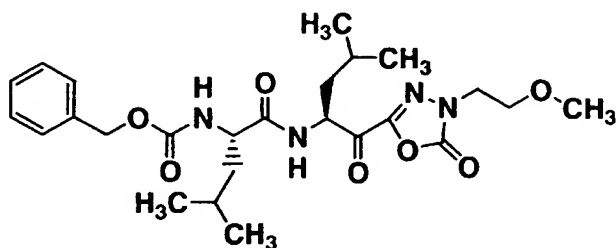
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.76 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 2H), 7.60-7.35 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.40-5.25 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.45-4.25 (m, 1H), 3.69 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.85 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 2.20-1.30 (m, 11H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

10

#### 実施例 10 (77)

(2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド

15



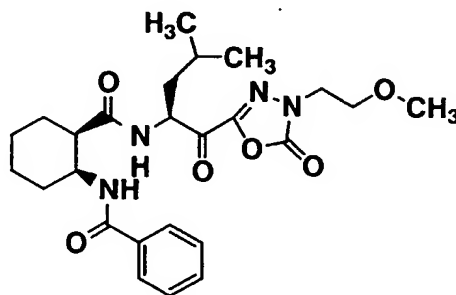
TLC : Rf 0.45 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.35 (s, 5H), 6.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.40-5.25 (m, 1H),  
5.20-5.05 (m, 3H), 4.30-4.10 (m, 1H), 4.04 (dt, J = 14.3, 5.5 Hz, 1H), 4.00 (dt, J =  
14.3, 5.1 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.80-1.40 (m, 6H), 1.05-0.80

5 (m, 12H)。

#### 実施例 10 (78)

1 - [(1R, 2S) - 2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [(2  
S) - 4-メチル-1-オキソ-1-(3-メトキシエチル-2-オキソ-  
10 1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) - 2-ペンチル] カルボキシア  
ミド



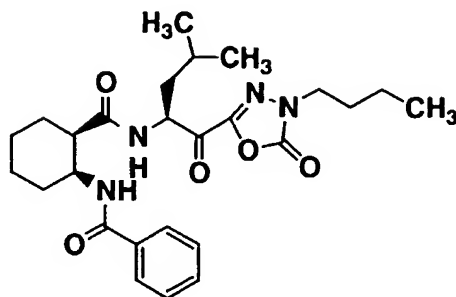
TLC : Rf 0.16 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.77 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 2H), 7.55-7.35 (m, 3H), 7.14 (d, J =  
15 8.4 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.40-5.25 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 4.04 (dt,  
J = 14.5, 5.6 Hz, 1H), 3.99 (dt, J = 14.5, 5.0 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.36 (s,  
3H), 2.84 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 2.20-1.35 (m, 11H), 0.88 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.83 (d,  
J = 6.2 Hz, 3H)。

#### 20 実施例 10 (79)

1 - [(1R, 2S) - 2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [(2

S) - 4-メチル-1-オキソ-1-(3-ブチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) - 2-ペンチル] カルボキシアミド

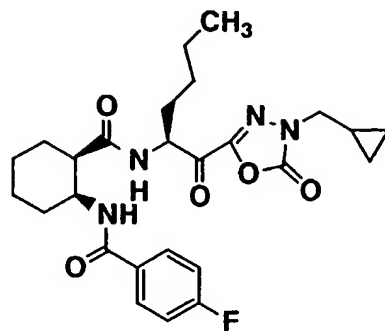


TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.77 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 2H), 7.55-7.35 (m, 3H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.40-5.25 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 3.84 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.84 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 2.20-1.20 (m, 15H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

#### 10 実施例 10 (80)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4-フルオロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2S) - 1-オキソ-1-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) - 2-ヘキシル] カルボキシアミド

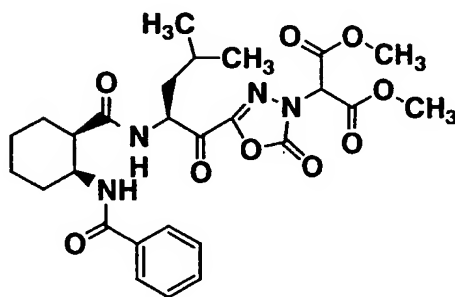


TLC : R f 0.36 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.79 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.35-7.20 (m, 1H), 7.10 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.30 (dt, J = 4.2, 7.6 Hz, 1H), 4.40-4.20 (m, 1H), 3.75 (dd, J = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 14.6, 7.6 Hz, 1H), 2.83 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 2.20-1.10 (m, 15H), 0.90-0.70 (m, 3H), 0.70-0.35 (m, 4H)。

#### 実施例 10 (81)

1-[(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-ビス(メトキシカルボニル)メチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド



TLC : R f 0.58 (酢酸エチル) ;

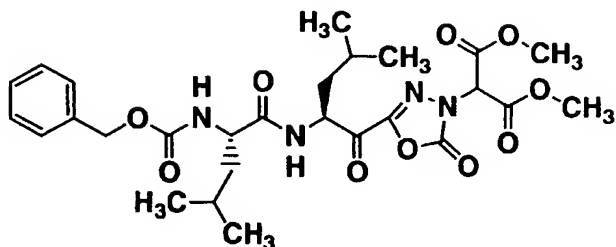
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.80-7.73 (m, 2H), 7.53-7.37 (m, 3H), 7.14 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.34-5.24 (m, 1H), 4.42-4.29 (m, 1H), 3.89 and 3.88 (each s, totally 6H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.15-1.40 (m, 11H), 0.86 and 0.84 (each d, J = 6.0 Hz, totally 6H)。

#### 実施例 10 (82)

20 (2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-ビス(メトキシカルボニル)メチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]



－イル)－2－ペンチル]－2－ペンジルオキシカルボニルアミノ－4－メ  
チルペンタンアミド

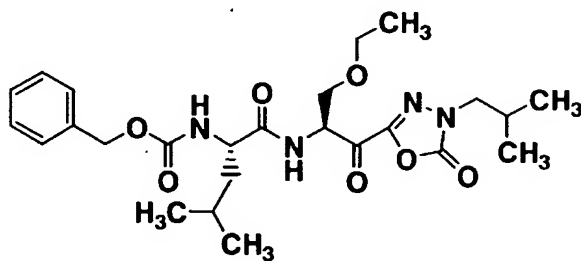


TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.48-7.25 (m, 5H), 6.60-6.40 (br, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.32-5.22 (m, 1H), 5.20-5.05 (m, 3H), 4.28-4.13 (m, 1H), 3.89 and 3.88 (each s, totally 6H), 1.80-1.42 (m, 6H), 1.10-0.85 (m, 12H)。

#### 実施例 10 (83)

- 10 (2S)－N－[(2S)－3－エトキシ－1－オキソ－1－(3－(2－メ  
チルプロピル)－2－オキソ－1, 3, 4－オキサジアゾリン－5－イル)  
－2－プロピル]－2－ペンジルオキシカルボニルアミノ－4－メチルペン  
タンアミド

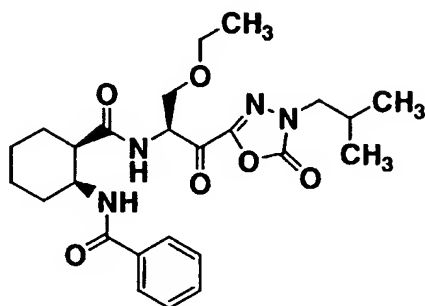


- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.35 (s, 5H), 7.00 and 6.82 (each brd, J = 7.8 Hz, totally 1H),  
5.45-5.38 (m, 1H), 5.22-5.10 (m, 3H), 4.35-4.20 (m, 1H), 4.03 and 3.72 (each m,  
each 1H), 3.65 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.50-3.38 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 1H), 1.80-1.50

(m, 3H), 1.15 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05-0.90 (m, 12H)。

#### 実施例 10 (84)

1-[(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-3-エトキシ-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-プロピル]カルボキシアミド



TLC: R<sub>f</sub> 0.56 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 3) ;

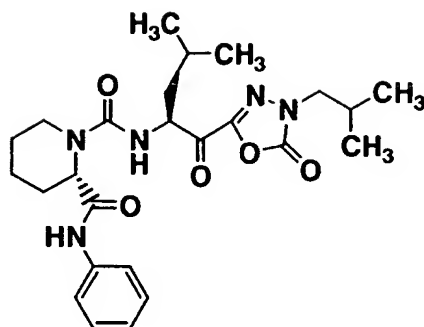
10 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.82 and 7.78 (each d, J = 6.6 Hz, totally 2H), 7.50-7.30 (m, 4H), 6.59 and 6.54 (each brd, J = 6.6 Hz, totally 1H), 5.42-5.30 (m, 1H), 4.42-4.30 (m, 1H), 3.98 and 3.70 (each m, each 1H), 3.65 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.30-1.40 (m, 9H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05-0.90 (m, 6H)。

15

#### 実施例 10 (85)

1-[(2S)-2-フェニルアミノカルボニルピペリジノ]-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド

20

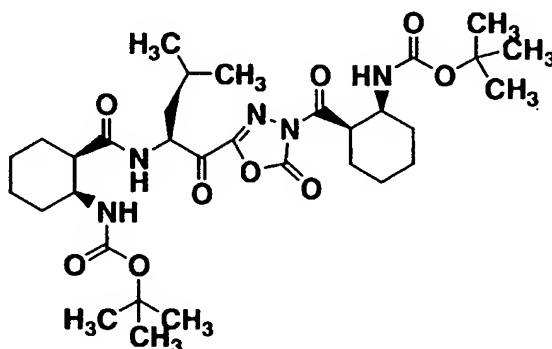


TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.51 (brs, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 1H), 5.28 (ddd, J = 9.9, 8.1 and 4.2 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.88-4.77 (m, 1H), 3.70-3.56 (m, 3H), 3.12 (td, J = 13.2 and 2.7 Hz, 1H), 2.38-2.09 (m, 2H), 1.94-1.42 (m, 8H), 1.10-0.91 (m, 12H).

#### 実施例 10 (86)

1 - [(1R, 2S) - 2 - t-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキシル]  
 10 - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - ((1R, 2S) - 2 - t-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキシルカルボニル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



15 TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

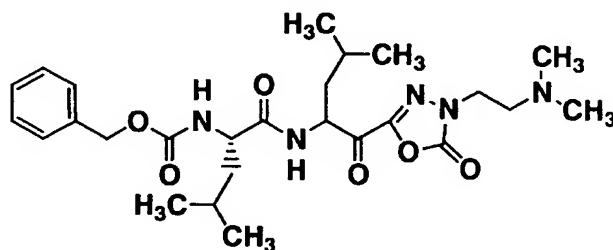
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.21 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.40-5.25 (m, 1H), 5.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.69 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 1.95-1.30 (m, 19H), 1.43 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

5

#### 実施例 10 (87)

(2S)-N-[4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-ジメチルアミノエチル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタン

10 アミド



TLC: R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム:メタノール=9:1);

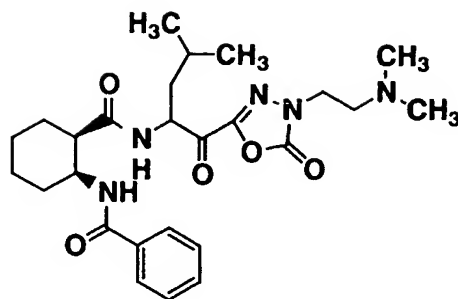
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.35 (s, 5H), 6.63 and 6.48 (each br, totally 1H), 5.38 (m, 1H), 5.22-5.00 (m, 3H), 4.30-4.18 (m, 1H), 4.02-3.80 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.05-1.40 (m, 6H), 1.02-0.80 (m, 12H).

15

#### 実施例 10 (88)

1-[(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-ジメチルアミノ)エチル-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド

20

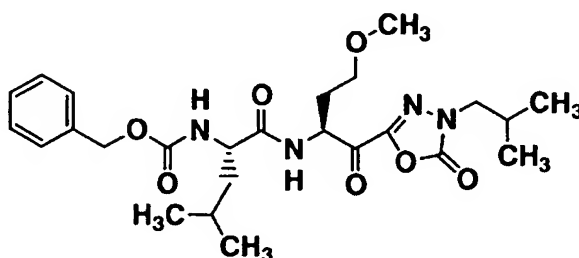


TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.83-7.71 (m, 2H), 7.50- 7.38 (m, 3H), 7.20- 7.10 (m, 1H),  
 6.25 and 6.19 (each d, J = 6.6 Hz, totally 1H), 5.40-5.24 (m, 1H), 4.42-4.30 (m, 1H),  
 5 4.02-3.80 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.25-1.40 (m, 11H),  
 0.98, 0.94, 0.88, and 0.82 (each d, J = 6.3 Hz, totally 6H)。

#### 実施例 10 (89)

(2S) - N - [(2S) - 4 - メトキシ - 1 - オキソ - 1 - (3 - (2 - メ  
 10 チルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル)  
 - 2 - ブチル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタ  
 ンアミド

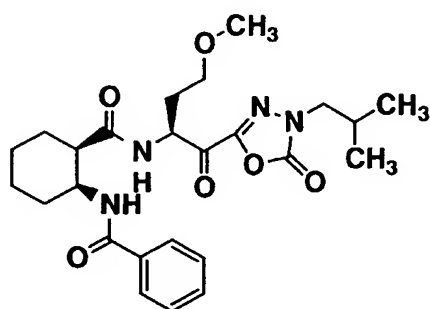


TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.40-7.25 (m, 5H), 7.11 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.26 (q, J = 6.3 Hz,  
 1H), 5.20-5.05 (m, 3H), 4.30-4.15 (m, 1H), 3.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.50-3.30 (m,  
 2H), 3.18 (s, 3H), 2.25-2.10 (m, 3H), 1.80-1.40 (m, 3H), 1.00-0.85 (m, 12H)。

実施例 10 (90)

1-[(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メトキシ-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-  
 5-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ブチル]カルボキシアミド

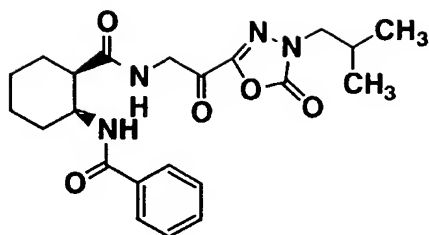


TLC: R<sub>f</sub> 0.22 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.80-7.75 (m, 2H), 7.50-7.35 (m, 4H), 7.09 (d, J = 5.7 Hz, 1H),  
 10 5.26 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 3.63 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.45-3.30 (m,  
 2H), 3.19 (s, 3H), 2.81 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 2.25-1.40 (m, 11H), 0.98 (d, J = 6.9 Hz,  
 6H)。

実施例 10 (91)

15 1-[(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[2-  
 オキソ-2-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オ  
 キサジアゾリン-5-イル)エチル]カルボキシアミド

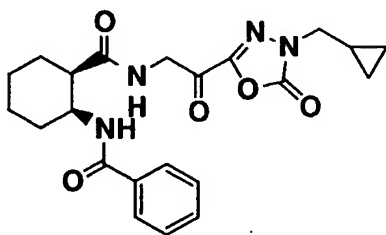


TLC : R f 0.51 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.82-7.75 (m, 2H), 7.52-7.37 (m, 3H), 7.27 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 6.56-6.46 (br, 1H), 4.56 (d, J = 5.1 Hz), 4.43-4.32 (m, 1H), 3.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.23-1.45 (m, 9H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

#### 実施例 10 (92)

1 - [(1R, 2S) - 2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [2-オキソ-2-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) エチル] カルボキシアミド



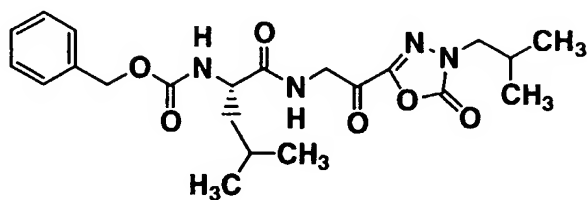
TLC : R f 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.83-7.75 (m, 2H), 7.55-7.38 (m, 3H), 7.28 (brd, J = 9.0 Hz, 1H), 6.46 (brs, 1H), 4.61 (dd, J = 19.5, 5.1 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 19.5, 5.1 Hz, 1H), 4.44-4.31 (m, 1H), 3.68 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.13-1.13 (m, 9H), 0.68-0.59 and 0.47-0.38 (each m, totally 4H)。

#### 実施例 10 (93)

(2S) - N - [2 - (3 - (2-メチルプロピル) - 2-オキソ-1, 3,

4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-オキソエチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド

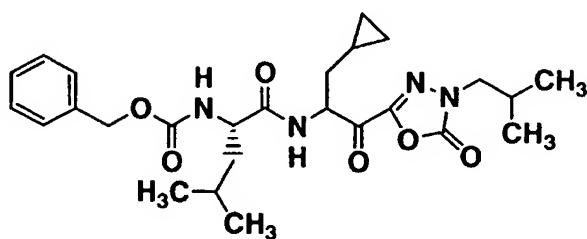


TLC: R<sub>f</sub> 0.68 (クロロホルム:メタノール=9:1);

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.44-7.24 (m, 5H), 6.94-6.78 (br, 1H), 5.31-5.19 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.59 (brd, J = 4.2 Hz, 2H), 4.35-4.23 (m, 1H), 3.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.26-2.10 (m, 1H), 1.90-1.47 (m, 3H), 1.03-0.82 (m, 12H)。

#### 実施例10 (94)

- 10 (2S)-N-[3-シクロプロピル-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-プロピル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド

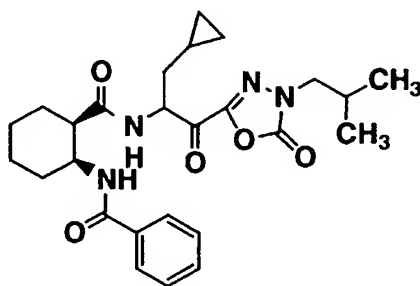


- 15 TLC: R<sub>f</sub> 0.45 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.30 (m, 5H), 6.94 and 6.74 (br and d, J = 6.6 Hz, totally 1H), 5.38 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.20-5.00 (m, 3H), 4.30-4.15 (m, 1H), 3.65 and 3.64 (each d, J = 7.0 Hz, totally 2H), 2.18 (septet, J = 7.0 Hz, 1H), 1.90-1.40 (m, 5H), 1.00-0.85 (m, 12H), 0.75-0.55 (m, 1H), 0.55-0.40 (m, 2H), 0.10-0.00 (m, 2H)。



実施例 10 (95)

1-[(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[3-  
シクロプロピル-1-オキソ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オ  
5 キソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-プロピル]カルボ  
キシアミド

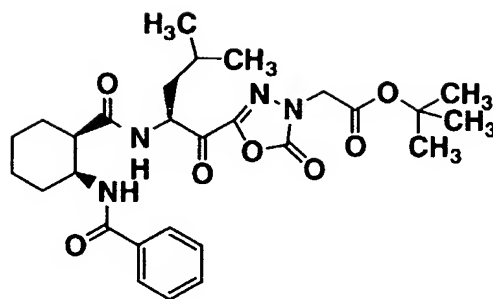


TLC: R<sub>f</sub> 0.43 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85-7.70 (m, 2H), 7.50-7.30 (m, 3H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.45  
10 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.35 and 5.32 (each q, J = 6.6 Hz, totally 1H), 4.40-4.30 (m, 1H),  
3.70-3.55 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.10-1.40 (m, 10H), 0.97  
and 0.96 (each d, J = 6.6 Hz, totally 6H), 0.70-0.55 (m, 1H), 0.50-0.30 (m, 2H), 0.10-  
-0.10 (m, 2H).

15 実施例 10 (96)

1-[(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[(2  
S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-t-ブトキシカルボニルメチル  
-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]  
カルボキシアミド

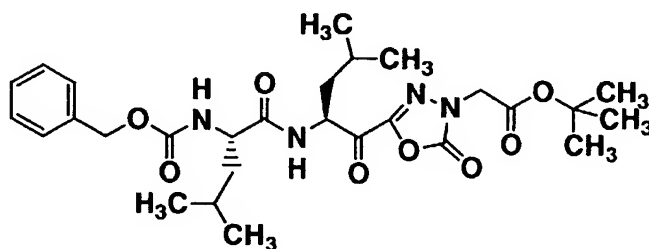


TLC : R f 0.39 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.76 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.53-7.37 (m, 3H), 7.14 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.36-5.26 (m, 1H), 4.53 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.39-4.27 (m, 1H), 2.84 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 2.15-1.38 (m, 11H), 1.49 (s, 9H), 0.87 and 0.83 (each d, J = 6.0 Hz, totally 6H)。

#### 実施例 10 (97)

(2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド

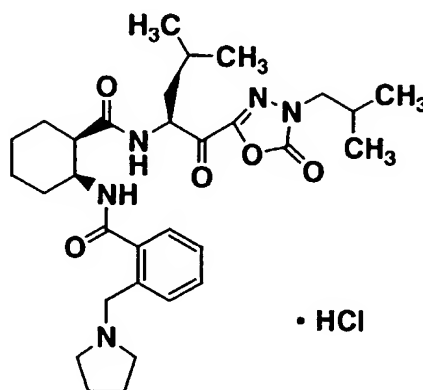


TLC : R f 0.58 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.43-7.24 (m, 5H), 6.50 (brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.34-5.24 (m, 1H), 5.20-5.00 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.53 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.26-4.08 (m, 1H), 1.80-1.30 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 1.05-0.80 (m, 12H)。

実施例 10 (98)

- 1 - [(1R, 2S) - 2 - (2-ピロリジノメチルベンゾイルアミノ) シクロ  
 ロヘキシル] - N - [(2S) - 4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-  
 メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)  
 5 - 2-ペンチル] カルボキシアミド・塩酸塩

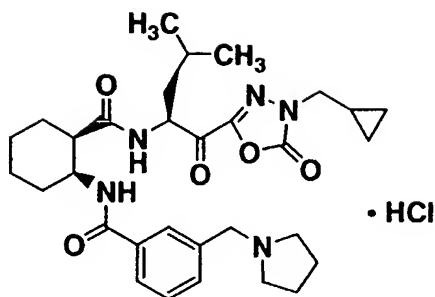


TLC : R<sub>f</sub> 0.64 and 0.56 (ジクロロメタン : メタノール = 7 : 1) ;

- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.54 and 8.46 (each d, J = 6.0 Hz, totally 1H), 8.40 and 8.25  
 (each d, J = 8.4 Hz, totally 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 3H), 4.91-4.84 (m,  
 10 1H), 4.47-4.32 (m, 3H), 3.65-3.49 (m, 2H), 3.41-3.01 (m, 4H), 2.77-2.68 (m, 1H),  
 2.05-1.80 (m, 7H), 1.70-1.22 (m, 9H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz,  
 3H), 0.87, 0.81, and 0.78 (each d, J = 6.3 Hz, totally 6H)。

実施例 10 (99)

- 15 1 - [(1R, 2S) - 2 - (3-ピロリジノメチルベンゾイルアミノ) シク  
 ロヘキシル] - N - [(2S) - 4-メチル-1-オキソ-1-(3-シクロ  
 プロピルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)  
 - 2-ペンチル] カルボキシアミド・塩酸塩

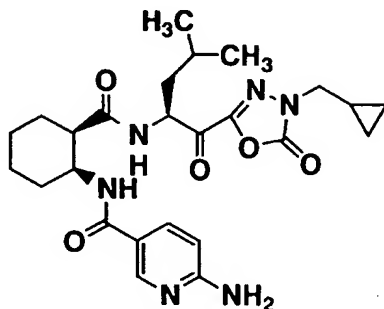


TLC : R<sub>f</sub> 0.47 and 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.54 and 8.47 (each d,  $J = 6.3$  Hz, totally 1H), 8.42 and 8.25 (each d,  $J = 8.1$  Hz, totally 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 3H), 4.92-4.85 (m, 1H), 4.47-4.27 (m, 3H), 3.73-3.55 (m, 2H), 3.41-3.00 (m, 4H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.11-1.78 (m, 6H), 1.72-1.23 (m, 9H), 1.18-1.06 (m, 1H), 0.89, 0.87, 0.83, and 0.79 (each d,  $J = 6.0$  Hz, totally 6H), 0.57-0.46 (m, 2H), 0.37-0.32 (m, 2H)。

#### 実施例 10 (100)

- 10 1 - [(1R, 2S) - 2 - (2 - アミノピリジン - 5 - イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.50 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J = 8.8, 2.2$  Hz, 1H), 7.02 (d,

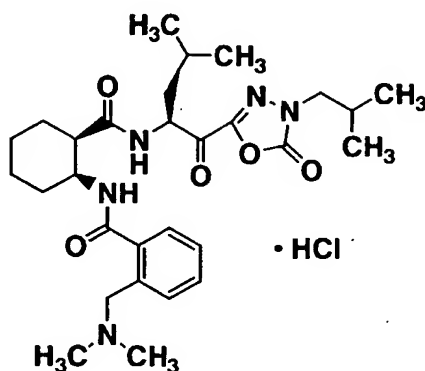
J = 7.6 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.40-5.20 (m, 1H), 4.84 (br, 2H), 4.40-4.20 (m, 1H), 3.77 (dd, J = 14.5, 7.1 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 14.5, 7.5 Hz, 1H), 2.82 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 2.20-1.35 (m, 11H), 1.35-1.10 (m, 1H), 0.91 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.70-0.30 (m, 4H)。

5

### 実施例 10 (101)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (2-ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル] - N - [(2S) - 4-メチル-1-オキソ-1 - (3 - (2-メチルプロピル) - 2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) - 2-ペンチル] カルボキシアミド・塩酸塩

10



TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.82 (brs, 1H), 8.52-8.42 (m, 2H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62-7.47 (m, 3H), 4.93-4.84 (m, 1H), 4.45-4.20 (m, 3H), 3.60 and 3.53 (each dd, J = 15.1, 6.9 Hz, totally 2H), 2.85-2.62 (m, 7H), 2.08-1.10 (m, 12H), 0.91 and 0.90 (each d, J = 6.9 Hz, totally 6H), 0.80 and 0.75 (each d, J = 6.3 Hz)。

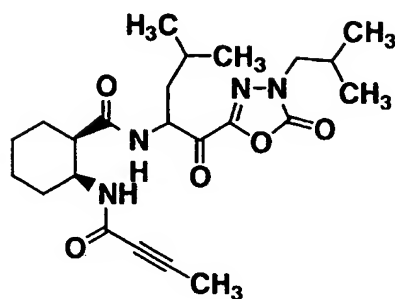
15

### 実施例 10 (102)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (2-ブチノイルアミノ)シクロヘキシル] - N - [4-メチル-1-オキソ-1 - (3 - (2-メチルプロピル) - 2-オ

20

キソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル] カルボキシアミド



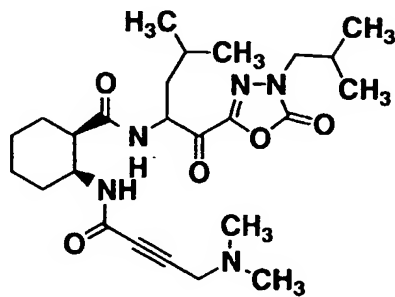
TLC: R<sub>f</sub> 0.45 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.70 and 6.61 (each brd, J = 9.0 Hz, 1H), 6.23 and 6.13 (each brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.33 and 5.27 (each m, 1H), 4.20-4.08 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 14, 7.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 14, 7.2 Hz, 1H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.18 (septet J = 6.9 Hz, 1H), 2.00-1.35 (m, 11H), 1.93 (s, 3H), 1.01 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.97 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

10

#### 実施例 10 (103)

- 1-[(1R, 2S)-2-(4-(ジメチルアミノ)ブター-2-イノイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド
- 15

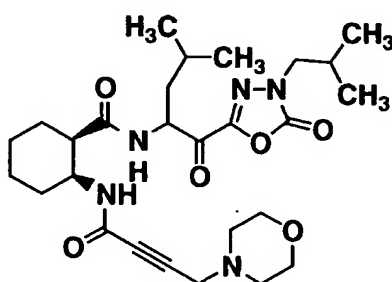


T L C : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.79 and 6.73 (each brd, J = 9.0 Hz, 1H), 6.20 and 6.14 (each  
brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.38-5.24 (each m, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 14, 7.2  
Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 14, 7.2 Hz, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.32 (s, 6H),  
5 2.19 (septet J = 6.9 Hz, 1H), 2.00-1.35 (m, 11H), 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.00 (d, J  
= 6.6 Hz, 6H), 0.98 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

#### 実施例 10 (104)

1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - モルホリノブタ - 2 - イノイルアミノ) シ  
クロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) -  
10 クロヘキシル) - N - [4 - メチル - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) -  
2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2  
- ペンチル] カルボキシアミド

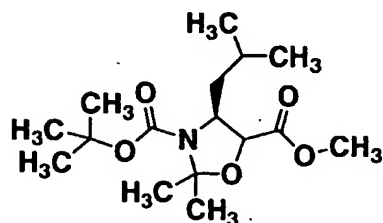


T L C : R f 0.50 and 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15 N M R (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.80 and 6.77 (each brd, J = 9.0 Hz, 1H), 6.11 and 6.08 (each  
brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.34 and 5.28 (each m, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 3.76-3.70 (m,  
4H), 3.70 (dd, J = 14, 6.9 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 14, 6.9 Hz, 1H), 3.40 and 3.38 (each  
s, 2H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.57 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.19 and 2.18 (each septet, J = 6.9  
Hz, 1H), 2.00-1.35 (m, 11H), 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.98  
20 and 0.97 (each d, J = 6.0 Hz, 3H)。

参考例 19

((4S)-2,2-ジメチル-3-t-ブトキシカルボニル-4-(2-メチルプロピル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル)カルボン酸メチルエステル



5

((3S)-3-(N-t-ブトキシカルボニルアミノ)-5-メチル-2-ヒドロキシヘプタン酸メチル (4.40 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (16 ml) 溶液にメチル-2-プロペニルエーテル (4.60 ml) を加え、d l-カンファースルホン酸 (186 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。残渣を

10 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=10：1～4：1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (3.90 g) を得た。

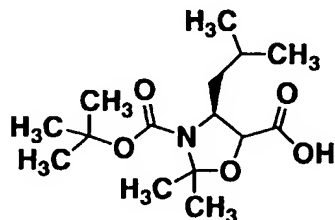
TLC : R<sub>f</sub> 0.52 and 0.48 (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 4.61 and 4.44-4.12 (d and m, J = 5.1 Hz, totally 2H), 3.78 (s, 3H), 1.70-1.30 (m, 9H), 1.48 and 1.47 (each s, totally 9H), 1.05-0.87 (m, 6H)。

15

参考例 20

((4S)-2,2-ジメチル-3-t-ブトキシカルボニル-4-(2-メチルプロピル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル)カルボン酸



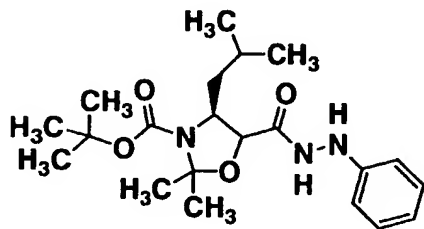


- 参考例 19 で製造した化合物 (3.84 g) のエタノール (12 ml) - 水 (6 ml) 溶液に水酸化リチウム・1水和物 (559 mg) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物に n-ヘキサンを加え、水層を分取した。水層に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、
- 5 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物 (3.82 g) を得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  4.45-4.22 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 3H), 1.66 and 1.58 (each s, totally 6H), 1.48 (s, 9H), 1.04-0.85 (m, 6H)。

10 参考例 21

N-[(4S)-3-t-ブトキシカルボニル-2,2-ジメチル-4-(2-メチルプロピル)-1,3-オキサゾリジン-5-イルカルボニル]-N'-フェニルヒドラジド



- 15 参考例 20 で製造した化合物 (3.81 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (60 ml) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.22 g)、フェニルヒドラジン (1.79 ml) および 1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド・塩酸塩 (2.78 g) を 0℃ で順次加え、3 時間攪拌した。反応混合物を 0.5 N 塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水
- 20 素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物 (4.39 g) を得た。

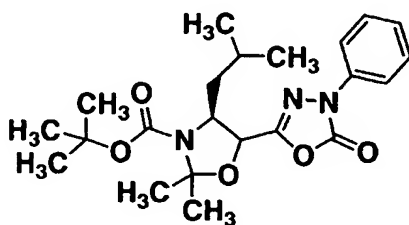
TLC : R<sub>f</sub> 0.44, 0.29 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.28-8.16 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 2H), 6.97-6.81 (m, 3H), 4.63 and 4.39 (each d, J = 5.1 and 2.4 Hz), 4.42-4.30 (m, 1H), 1.76-1.30 (m, 9H), 1.48 and 1.47 (each s, totally 9H), 1.01-0.85 (m, 6H)。

5

## 参考例 2 2

2- (3-tert-ブトキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4- (2-メチルプロピル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル) 3-フェニル-2-オキソ- (1, 3, 4-オキサジアゾリン)



10

参考例 2 1 で製造した化合物 (4.36 g) のテトラヒドロフラン (110 ml) 溶液に、トリエチルアミン (4.64 ml) および 1, 1-カルボニルジイミダゾール (9.00 g) を順次加え、終夜還流した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した。この溶液を 0.5N 塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物 (3.32 g) を得た。

15

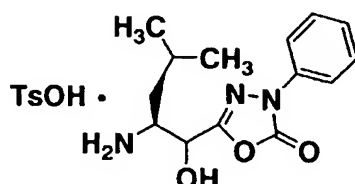
TLC : R<sub>f</sub> 0.45, 0.39 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.89-7.81 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 1H), 5.05 (d, J = 8.7 Hz, 0.5H), 4.81 (d, J = 2.1 Hz, 0.5 H), 4.60-4.15 (br, 1H), 1.90-1.30 (m, 9H), 1.50 (s, 9H), 0.99, 0.93 and 0.86 (each d, J = 6.0 Hz, totally 6H)。

20

参考例 2 3

(2 S) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) ペンタノール・トシル酸塩



- 5 参考例 2 2 で製造した化合物 (1.26 g) のエタノール (30 ml) 溶液にトシル酸・1 水和物 (800 mg) を加え、3 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物 (1.24 g) を得た。

TLC : Rf 0.22 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.12-7.87 (br, 3H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.56-7.44 (m, 4H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.85 and 4.79 (each d, J = 4.2 Hz, totally 1H), 3.54-3.35 (br, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.84-1.68 (m, 1H), 1.64-1.44 (m, 2H), 1.00-0.82 (m, 6H)。

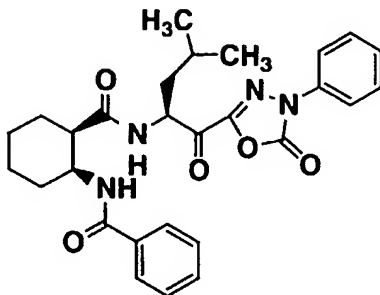
15 実施例 1 1 ~ 実施例 1 1 (1)

参考例 1 0 で製造した化合物の代わりに参考例 2 3 で製造した化合物、および N - ベンジルオキシカルボニル - (L) - ロイシンまたは (1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシルカルボン酸を用いて、参考例 1 1 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 1 1

1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [(2

S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ( 3 - フェニル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル ) - 2 - ペンチル ] カルボキシアミド

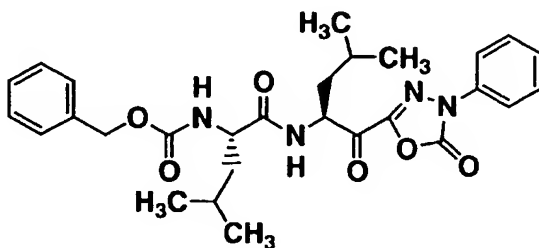


TLC : R f 0.27 ( n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.90-7.84 (m, 2H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.53-7.31 (m, 6H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.35-6.15 (m, 1H), 5.50-5.32 (m, 1H), 4.44-4.28 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.17-1.36 (m, 11H), 0.94 and 0.87 (each d, J = 6.0 Hz, totally 6H).

#### 実施例 11 (1)

- 10 (2S) - N - [ ( 2 S ) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ( 3 - フェニル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル ) - 2 - ペンチル ] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド

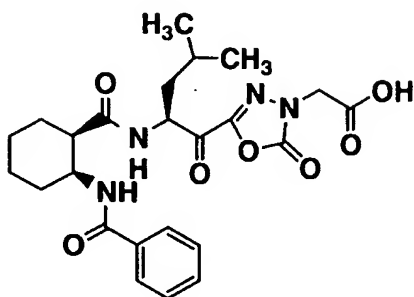


TLC : R f 0.62 ( n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ) ;

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44-7.20 (m, 6H), 6.80-6.48 (m, 1H), 5.49-5.37 (m, 1H), 5.25-4.95 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.32-4.11 (m, 1H), 1.85-1.35 (m, 6H), 1.10-0.85 (m, 12H).

実施例 1 2

1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - カルボキシメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシ  
5 アミド



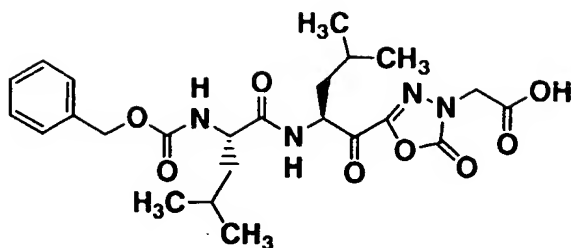
実施例 1 0 (9 6) で製造した化合物に 9 0 % トリフルオロ酢酸水溶液を  
加え、1 時間室温で攪拌した。反応混合物を濃縮し、以下の物性値を有する  
10 本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.61 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.39 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J  
= 8.1 Hz, 2H), 7.53-7.37 (m, 3H), 4.89 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.29-4.16  
(m, 1H), 2.81-2.69 (m, 1H), 2.09-1.81 (m, 2H), 1.70-1.21 (m, 9H), 0.73 and 0.66  
15 (each d, J = 6.0 Hz, totally 6H)。

実施例 1 2 (1)

(2 S) - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - カルボキシ  
メチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペ  
20 ンチル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミ  
ド



実施例 10 (96) で製造した化合物の代わりに実施例 10 (97) で製造した化合物を用いて、実施例 12 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 5 TLC : R f 0.65 (クロロホルム：メタノール：酢酸＝8：2：1)；  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.49 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.45-7.23 (m, 5H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.96-4.85 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.12-4.00 (m, 1H), 1.77-1.29 (m, 6H), 1.00-0.72 (m, 12H)。

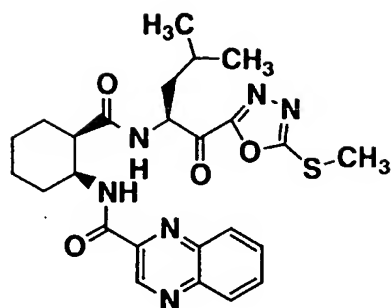
10 实施例 13~实施例 13 (121)

参考例 14 で製造した化合物または相当するアミン誘導体、および N-ベンジルオキシカルボニル- (L)-ロイシンまたは相当するカルボン酸誘導体を用いて、参考例 15 → 実施例 3 で示される方法と同様に操作し、また必要に応じて公知の方法に従って相当する塩に変換して、以下の物性値を有す

- 15 る本発明化合物を得た。

### 实施例 13

1-[(1R, 2S)-2-(キノキサリン-2-イルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキサミド

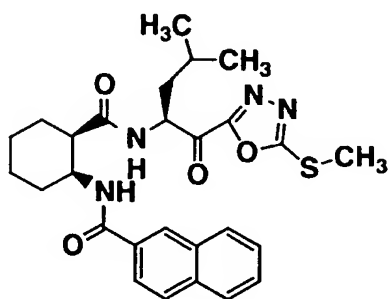


TLC : R<sub>f</sub> 0.23 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.65 (s, 1H), 8.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.25-8.10 (m, 2H),  
 7.90-7.80 (m, 2H), 6.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.50-5.30 (m, 1H), 4.55-4.35 (m, 1H),  
 5 2.92 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.30-1.40 (m, 11H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H),  
 0.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

### 実施例 13 (1)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (ナフタレン-2-イルカルボニルアミノ) シク  
 10 ロヘキシル] - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3,  
 4 - オキサジアゾール - 2-イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カル  
 ボキシアミド



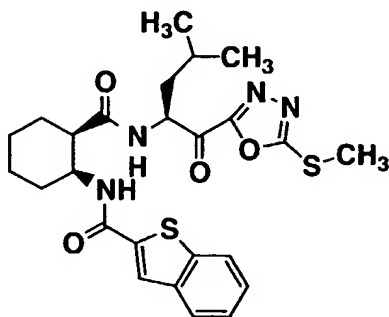
TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.29 (s, 1H), 8.00-7.80 (m, 4H), 7.65-7.50 (m, 2H), 7.34 (d, J =  
 8.0 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.50-5.35 (m, 1H), 4.50-4.35 (m, 1H), 2.92 (q,  
 J = 4.9 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.25-1.40 (m, 11H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.81 (d, J

= 6.2 Hz, 3H)。

### 実施例 13 (2)

1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルカルボニル  
5 アミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチル  
チオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペン  
チル] カルボキシアミド



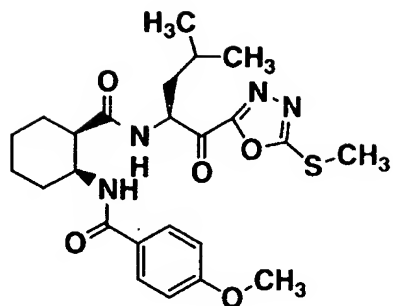
TLC : R f 0.40 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.90-7.75 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.50-7.35 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.50-5.35 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 1H), 2.88 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.20-1.40 (m, 11H), 0.92 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

### 15 実施例 13 (3)

1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - メトキシベンゾイルアミノ) シクロヘキシル]  
- N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オ  
キサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミ  
ド



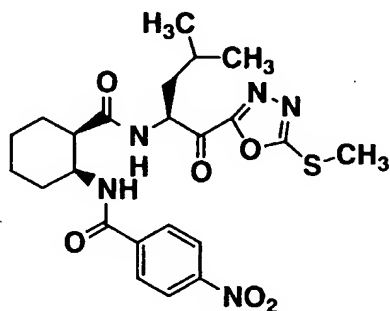


TLC : R f 0.21 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.50-5.35 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.85 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.20-1.40 (m, 11H), 0.91 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

#### 実施例 13 (4)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4-ニトロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル]  
 10 - N - [(2S) - 4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オキサ  
 ジアゾール-2-イル) - 1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド



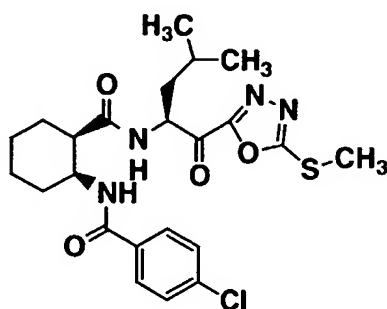
TLC : R f 0.33 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.28 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.50-5.35 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 1H), 2.85 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.10-1.40 (m, 11H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.91 (d, J

= 6.0 Hz, 3H)。

### 実施例 13 (5)

1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4-クロロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル]  
 5 - N - [(2 S) - 4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オキサ  
 ジアゾール-2-イル) - 1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド

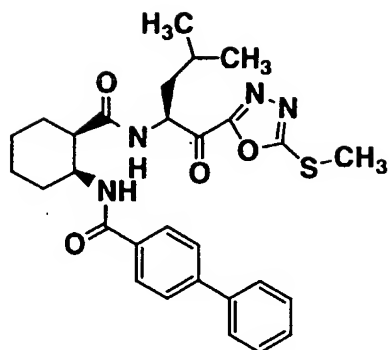


TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J =  
 10 8.0 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.50-5.35 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 2.84 (q,  
 J = 5.0 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.10-1.40 (m, 11H), 0.93 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.88 (d, J  
 = 6.2 Hz, 3H)。

### 実施例 13 (6)

15 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4-フェニルベンゾイルアミノ) シクロヘキシ  
 ル] - N - [(2 S) - 4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オ  
 キサジアゾール-2-イル) - 1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミ  
 ド

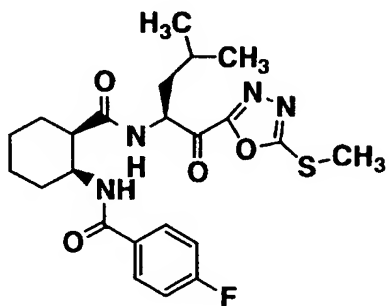


TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.70-7.55 (m, 4H), 7.50-7.30 (m, 3H),  
 7.30-7.20 (m, 1H), 6.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.50-5.30 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H),  
 5 2.88 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.15-1.40 (m, 11H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H),  
 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

### 実施例 13 (7)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4-フルオロベンゾイルアミノ) シクロヘキシ  
 10 ル] - N - [(2S) - 4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オ  
 キサジアゾール-2-イル) - 1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミ  
 ド



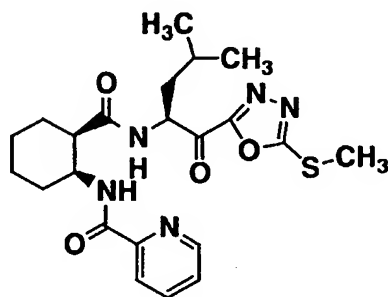
TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.78 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 2H), 7.30-7.15 (m, 1H), 7.10 (t, J =  
 8.8 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.50-5.35 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 1H), 2.85 (q,

$J = 4.8 \text{ Hz}$ , 1H), 2.80 (s, 3H), 2.15-1.40 (m, 11H), 0.93 (d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 3H), 0.87 (d,  $J = 6.4 \text{ Hz}$ , 3H)。

### 実施例 13 (8)

- 5 1-[(1R, 2S)-2-(ピリジン-2-イルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド

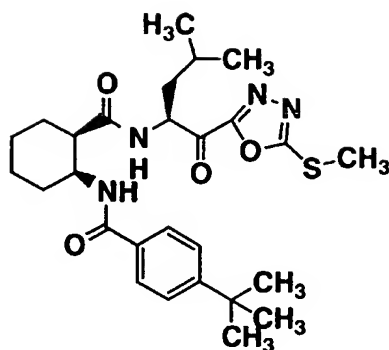


- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.21 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.70-8.55 (m, 2H), 8.16 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.84 (dt,  $J = 1.4$ , 8.8 Hz, 1H), 7.43 (ddd,  $J = 8.8$ , 4.8, 1.4 Hz, 1H), 6.42 (d,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 1H), 5.45-5.30 (m, 1H), 4.55-4.35 (m, 1H), 2.83 (q,  $J = 5.3 \text{ Hz}$ , 1H), 2.78 (s, 3H), 2.20-1.40 (m, 11H), 0.82 (d,  $J = 6.4 \text{ Hz}$ , 3H), 0.75 (d,  $J = 6.2 \text{ Hz}$ , 3H)。

15

### 実施例 13 (9)

- 1-[(1R, 2S)-2-(4-t-ブチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド
- 20 ミド

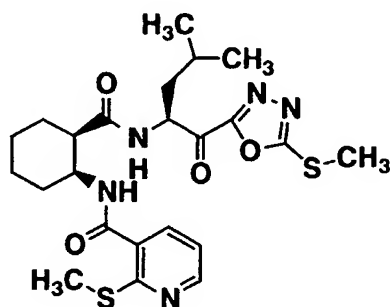


TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.50-5.35 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 2.86 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.20-1.40 (m, 11H), 1.33 (s, 9H), 0.90 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

### 実施例 13 (10)

1-[(1R, 2S)-2-(2-メチルチオピリジン-3-イルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド



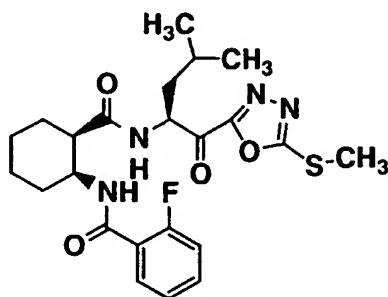
TLC : R<sub>f</sub> 0.23 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.50 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.2, 5.3 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H),

5.45-5.30 (m, 1H), 4.45-4.30 (m, 1H), 2.86 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.20-1.40 (m, 11H), 0.94 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

### 実施例 13 (11)

- 5 1-[(1R, 2S)-2-(2-フルオロベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド

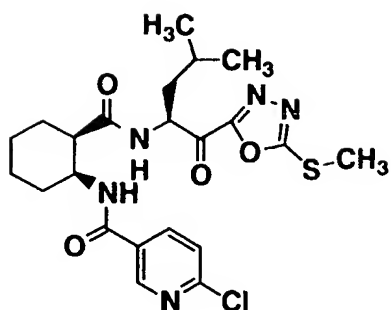


- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.04 (dt, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.55-7.40 (m, 2H), 7.24 (dt, J = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.11 (ddd, J = 12.0, 8.4, 1.1 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.50-5.30 (m, 1H), 4.55-4.35 (m, 1H), 2.85 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.20-1.40 (m, 11H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

15

### 実施例 13 (12)

- 1-[(1R, 2S)-2-(2-クロロピリジン-5-イルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]  
 20 カルボキシアミド

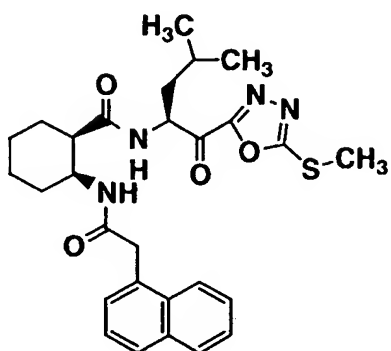


TLC: R<sub>f</sub> 0.26 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.50-5.35 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 2.83 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.10-1.40 (m, 11H), 0.96 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

### 実施例 13 (13)

1-[(1R, 2S)-2-(ナフタレン-1-イルメチルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド



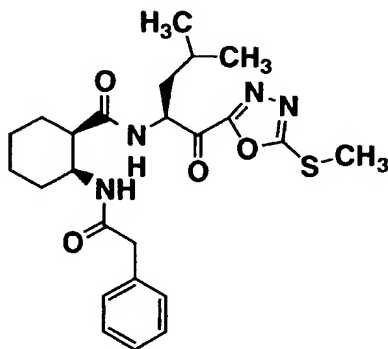
TLC: R<sub>f</sub> 0.22 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00-7.75 (m, 3H), 7.60-7.35 (m, 4H), 6.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.25-5.10 (m, 1H), 4.25-4.05 (m, 1H), 4.01 (d, J = 16.4 Hz,

1H), 3.95 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.51 (dt, J = 6.6, 4.4 Hz, 1H), 1.80-1.10 (m, 11H), 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

### 実施例 13 (14)

- 5 1 - [(1R, 2S) - 2 - ベンジルカルボニルアミノシクロヘキシル] - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



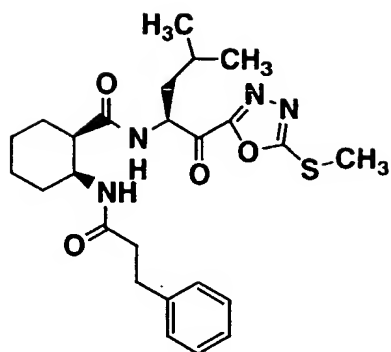
TLC : Rf 0.22 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.20 (m, 5H), 6.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.40-5.25 (m, 1H), 4.20-4.05 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.65 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 1.95-1.30 (m, 11H), 1.02 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

### 実施例 13 (15)

- 15 1 - [(1R, 2S) - 2 - フェネチルカルボニルアミノシクロヘキシル] - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



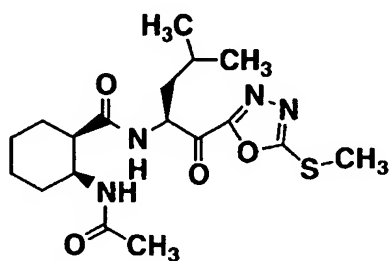


TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-7.10 (m, 5H), 6.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.45-5.30 (m, 1H), 4.20-4.05 (m, 1H), 2.93 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H),  
 5 2.65 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 2.50-2.40 (m, 2H), 1.90-1.30 (m, 11H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

### 実施例 13 (16)

1 - [(1R, 2S) - 2 - アセチルアミノシクロヘキシル] - N - [(2S)  
 10 - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2  
 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



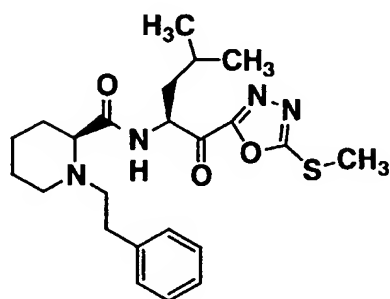
TLC : R<sub>f</sub> 0.61 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.50-5.30 (m,  
 15 1H), 4.20-4.05 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.74 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 2.00-1.30 (m, 11H),  
 1.95 (s, 3H), 1.03 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

実施例 13 (17)

1 - [(2S) - N - フェネチルピペリジン - 2 - イル] - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 -

5 イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 49 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.30-7.10 (m, 5H), 6.75 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.40-5.20 (m, 1H), 3.35 (br-d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.15-2.65 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.60-1.10 (m, 11H),

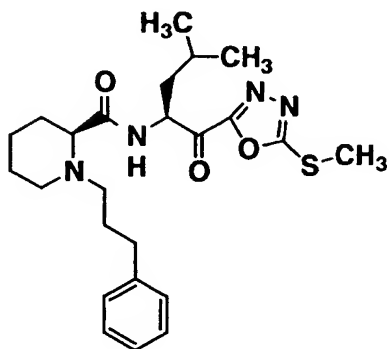
10 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

実施例 13 (18)

1 - [(2S) - N - (3 - フェニルプロピル) ピペリジン - 2 - イル] - N -

- [(2S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジア

15 ザール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



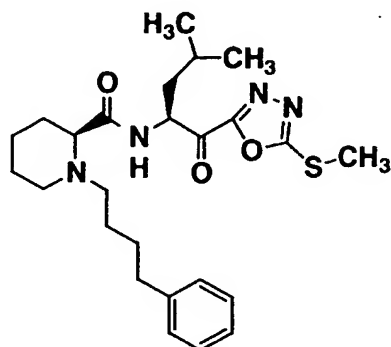
TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 4 : 9) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.35-7.10 (m, 6H), 5.55-5.35 (m, 1H), 3.14 (br-d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.85-2.45 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.35-1.10 (m, 13H), 1.05 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

5

### 実施例 13 (19)

1 - [(2S) - N - (4-フェニルブチル) ピペリジン-2-イル] - N - [(2S) - 4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド



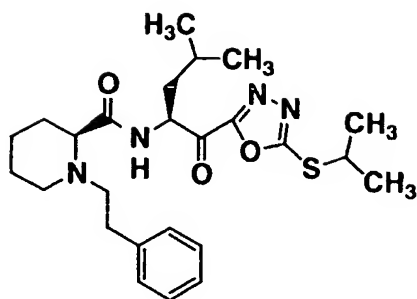
10

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 4 : 9) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.35-7.10 (m, 6H), 5.50-5.35 (m, 1H), 3.11 (br-d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.85-2.45 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.35-1.15 (m, 15H), 1.05-0.80 (m, 6H)。

### 15 実施例 13 (20)

1 - [(2S) - N-フェネチルピペリジン-2-イル] - N - [(2S) - 4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド

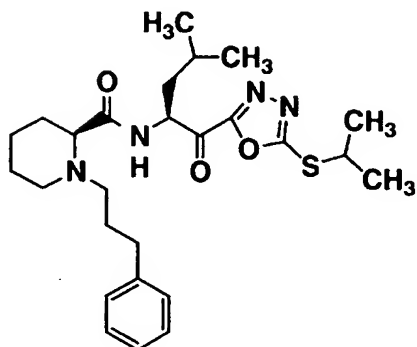


TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム : メタノール = 4 : 9) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.35-7.10 (m, 5H), 6.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.40-5.25 (m, 1H),  
 4.03 (septet, J = 6.9 Hz, 1H), 3.40-3.20 (m, 1H), 3.10-2.70 (m, 4H), 2.60-1.10 (m,  
 5 11H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

### 実施例 13 (21)

1 - [(2S) - N - (3-フェニルプロピル) ピペリジン-2-イル] - N  
 - [(2S) - 4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1,3,  
 10 4-オキサジアゾール-2-イル) - 1-オキソ-2-ペンチル] カルボキ  
 シアミド

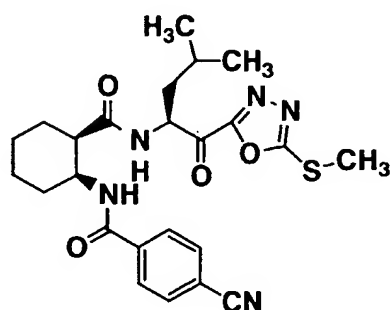


TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 4 : 9) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.35-7.10 (m, 6H), 5.55-5.40 (m, 1H), 4.04 (septet, J = 6.7 Hz,  
 15 1H), 3.14 (br-d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.80-2.50 (m, 4H), 2.30-1.00 (m, 13H), 1.54 (d, J =  
 6.7 Hz, 6H), 1.05 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

実施例 13 (22)

1-[(1R, 2S)-2-(4-シアノベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]  
 -N-[(2S)-4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オキサ  
 5 ジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド

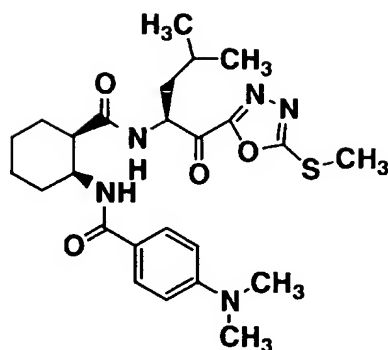


TLC: R<sub>f</sub> 0.30 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J =  
 8.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.50-5.35 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 2.85 (q,  
 10 J = 5.0 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.10-1.40 (m, 11H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.91 (d, J  
 = 6.6 Hz, 3H)。

実施例 13 (23)

1-[(1R, 2S)-2-(4-ジメチルアミノベンゾイルアミノ)シクロ  
 15 ヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3,  
 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキ  
 シアミド



フリー体

TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.50-5.30 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 3.02 (s, 6H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.15-1.35 (m, 11H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

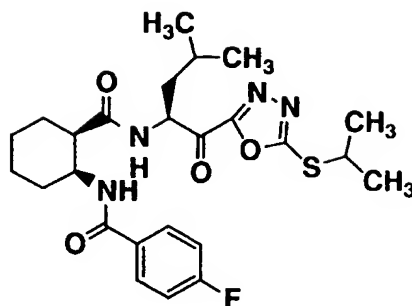
塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.50-5.30 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 1H), 3.16 (s, 6H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.10-1.30 (m, 11H), 0.94 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

#### 15 実施例 13 (24)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4-フルオロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2S) - 4-メチル - 1 - (5 - (1-メチルエチルチオ) - 1, 3, 4-オキサジアゾール - 2-イル) - 1-オキソ - 2-ペンチル] カルボキシアミド

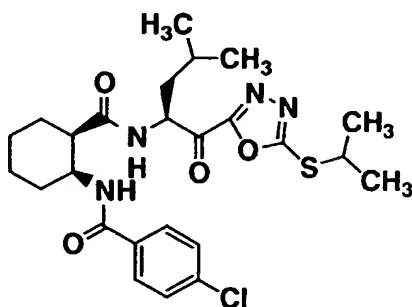


TLC : R f 0.48 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.78 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 2H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.50-5.35 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 4.05 (septet, J = 6.8 Hz, 1H), 2.85 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 2.20-1.30 (m, 11H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

### 実施例 13 (25)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4-クロロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2S) - 4-メチル - 1 - (5 - (1-メチルエチルチオ) - 1, 3, 4-オキサジアゾール - 2-イル) - 1-オキソ - 2-ペンチル] カルボキシアミド



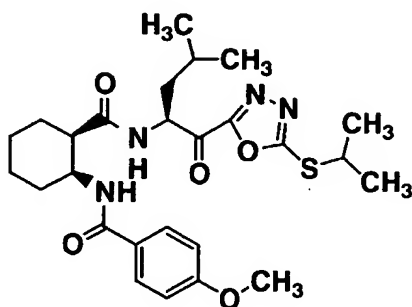
TLC : R f 0.56 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.50-5.35 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 4.05

(septet,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.84 (q,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 2.15-1.30 (m, 11H), 1.55 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 0.94 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H)。

### 実施例 13 (26)

- 5 1 - [(1R, 2S) - 2 - (4 - メトキシベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



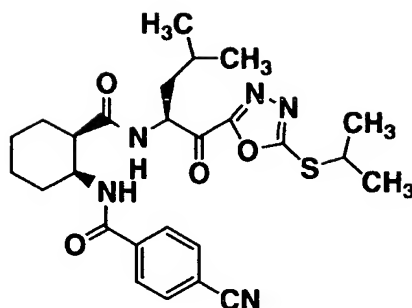
- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.73 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.28 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.50-5.35 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 1H), 4.04 (septet,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.85 (q,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 2.20-1.35 (m, 11H), 1.54 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 0.91 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 0.85 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。

15

### 実施例 13 (27)

- 1 - [(1R, 2S) - 2 - (4 - シアノベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カル  
 20 ボキシアミド



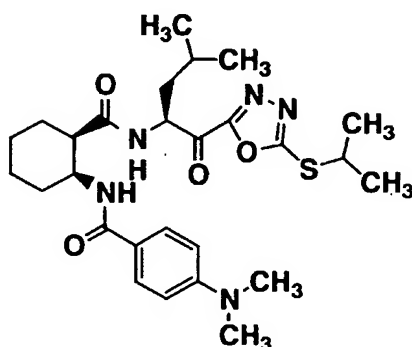


TLC : Rf 0.48 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.55-5.35 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 4.05  
 5 (septet, J = 6.8 Hz, 1H), 2.84 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 2.10-1.30 (m, 11H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 13 (28)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4-ジメチルアミノベンゾイルアミノ) シクロ  
 10 ヘキシル] - N - [(2S) - 4-メチル - 1 - (5 - (1-メチルエチルチ  
 オ) - 1, 3, 4-オキサジアゾール - 2-イル) - 1-オキソ - 2-ペン  
 チル] カルボキシアミド



フリー体

15 TLC : Rf 0.25 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.66 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J =

9.2 Hz, 2H), 6.36 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 5.50-5.35 (m, 1H), 4.45-4.25 (m, 1H), 4.04 (septet,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.02 (s, 6H), 2.85 (q,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 2.15-1.40 (m, 11H), 1.54 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 0.90 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H)。

塩酸塩

5 TLC : R f 0.25 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

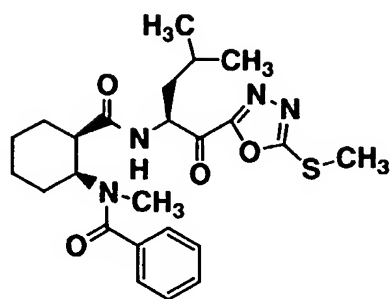
NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.92 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.77 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.31 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.50-5.35 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 4.05 (septet,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.18 (s, 6H), 2.84 (q,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 2.10-1.40 (m, 11H), 1.55 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 0.95 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H)。

10

### 実施例 13 (29)

1-[(1R, 2S)-2-(N-ベンゾイル-N-メチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシ

15 アミド



TLC : R f 0.33 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

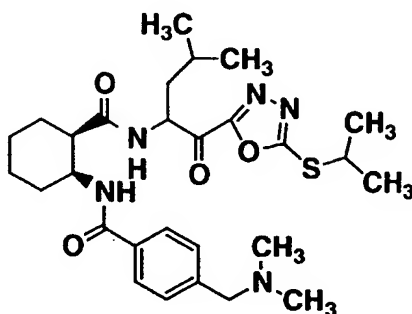
NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.45-7.29 (m, 5H), 6.50-6.27 (br, 1H), 5.43-5.31 (m, 1H), 4.61-4.30 (br, 1H), 3.36-3.00 (br, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.60-2.36 (m, 1H),

20 2.02-1.23 (m, 10H), 0.94 and 0.90 (each d,  $J = 6.2$  Hz, each 3H)。

実施例 13 (30)

1-[(1R, 2S)-2-(4-ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]

## 5 カルボキシアミド



フリー体

TLC: R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.66 and 7.72 (each d, J = 8.4 Hz, totally 2H), 7.37 and 7.35  
 10 (each d, J = 8.4 Hz, totally 2H), 7.24 and 7.16 (each d, J = 8.0 Hz, totally 1H), 6.33  
 and 6.29 (each d, J = 8.0 Hz, totally 1H), 5.50-5.30 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 4.05  
 and 4.03 (each septet, J = 6.8 Hz, totally 1H), 3.47 and 3.46 (each s, totally 2H),  
 2.90-2.80 (m, 1H), 2.24 and 2.23 (each s, totally 6H), 2.20-1.40 (m, 11H), 1.54 and  
 1.53 (each d, J = 6.8 Hz, totally 6H), 1.02, 0.94, 0.91 and 0.85 (each d, J = 5.8, 5.8,  
 15 6.2 and 6.2 Hz, totally 6H)。

塩酸塩

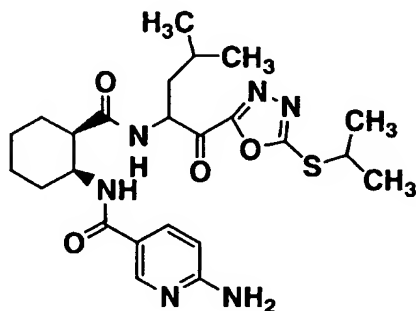
TLC: R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85 and 7.84 (each d, J = 8.2 Hz, totally 2H), 7.68 and 7.64  
 (each d, J = 8.2 Hz, totally 2H), 7.47 and 7.35 (each d, J = 8.0 and 8.8 Hz, totally 1H),  
 20 6.78 and 6.37 (each d, J = 7.0 and 7.8 Hz, totally 1H), 5.50-5.30 (m, 1H), 4.31 (br,  
 1H), 4.23 and 4.20 (each s, totally 2H), 4.05 (septet, J = 6.8 Hz, 1H), 3.00-2.85 (m,

1H), 2.75 and 2.74 (each s, totally 6H), 2.10-1.40 (m, 11H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.04, 0.97, 0.94 and 0.90 (each d, J = 6.0, 6.0, 6.2 and 6.2 Hz, totally 6H)。

### 実施例 13 (31)

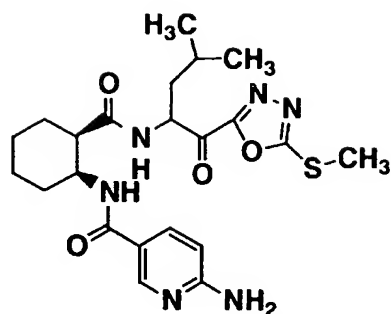
- 5 1-[(1R, 2S)-2-(2-アミノピリジン-5-イルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド



- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.56 and 8.52 (each d, J = 2.2 Hz, totally 1H), 7.84 and 7.81 (each dd, J = 8.6, 2.2 Hz, totally 1H), 7.15-7.00 (m, 1H), 6.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.45-6.30 (m, 1H), 5.50-5.30 (m, 1H), 4.84 (br, 2H), 4.40-4.20 (m, 1H), 4.04 (septet, J = 6.6 Hz, 1H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.20-1.30 (m, 11H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 6H),  
 15 1.02, 0.95, 0.93 and 0.87 (each d, J = 5.8, 6.0, 6.2 and 6.2 Hz, totally 6H)。

### 実施例 13 (32)

- 1-[(1R, 2S)-2-(2-アミノピリジン-5-イルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド
- 20

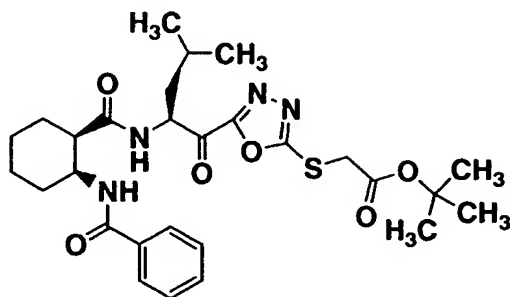


TLC : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.55 and 8.52 (each d, J = 2.4 Hz, totally 1H), 7.85 and 7.81 (each dd, J = 8.8, 2.4 Hz, totally 1H), 7.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.55-6.35 (m, 2H),  
 5.50-5.30 (m, 1H), 4.88 (br, 2H), 4.40-4.20 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.79 and 2.78 (each s, totally 3H), 2.10-1.30 (m, 11H), 1.02, 0.95, 0.92 and 0.87 (each d, J = 6.0, 6.2, 6.2 and 6.2 Hz, totally 6H).

### 実施例 13 (33)

- 10 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - t - ブトキシカルボニルメチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド

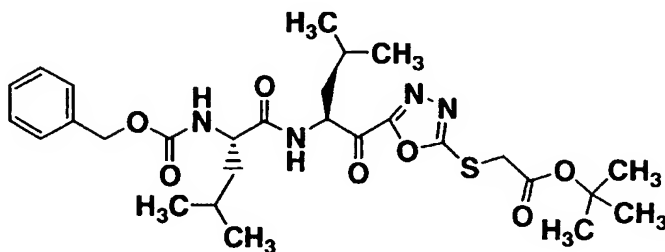


- 15 TLC : R f 0.54 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.80-7.73 (m, 2H), 7.53-7.38 (m, 3H), 7.20 (brd, J = 8.4 Hz,

1H), 6.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.46-5.36 (m, 1H), 4.37-4.27 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.86 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 2.15-1.30 (m, 11H), 1.49 (s, 9H), 0.90 and 0.85 (each d, J = 6.3 Hz, totally 6H)。

### 5 実施例 13 (34)

(2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-t-ブトキシカルボニルメチルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-4-メチル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド



10

TLC: R<sub>f</sub> 0.53 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1);

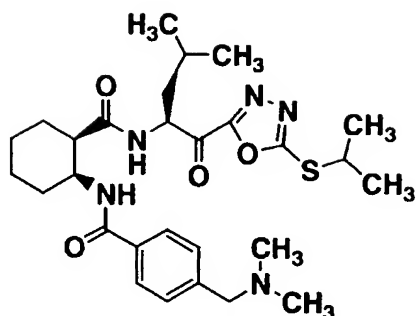
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45-7.24 (m, 5H), 6.64 (brd, J = 6.6 Hz, 1H), 5.46-5.35 (m, 1H), 5.23-5.06 (m, 3H), 4.32-4.18 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 1.86-1.41 (m, 6H), 1.48 (s, 9H), 1.03-0.85 (m, 12H)。

15

### 実施例 13 (35)

1-[(1R, 2S)-2-(4-ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド

20

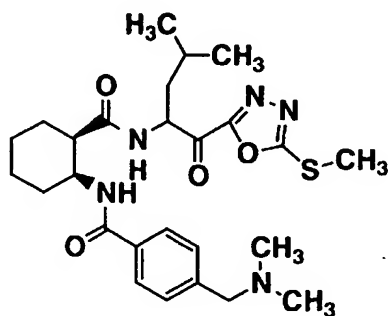


TLC : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.14-1.43 (m, 17H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

### 実施例 13 (36)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4 - ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシ  
アミド



TLC : R f 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

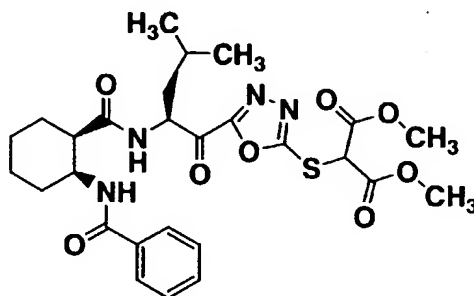
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.76 and 7.72 (each d, J = 8.0 and 8.4 Hz, totally 2H), 7.37 and 7.35 (each d, J = 8.0 and 8.4 Hz, totally 2H), 7.22 and 7.16 (each d, J = 8.4 and 8.0

Hz, totally 1H), 6.39 and 6.33 (each d,  $J = 7.0$  and  $7.6$  Hz, totally 1H), 5.50-5.30 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 3.48 and 3.47 (each s, totally 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.79 and 2.78 (each s, totally 3H), 2.25 and 2.24 (each s, totally 6H), 2.20-1.40 (m, 11H), 1.01, 0.94, 0.91 and 0.84 (each d,  $J = 6.0, 6.0, 6.2$  and  $6.2$  Hz, totally 6H).

5

### 実施例 13 (37)

1 - [(1R, 2S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - (5 - ビス (メトキシカルボニル) メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カル  
10 ボキシアミド



TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

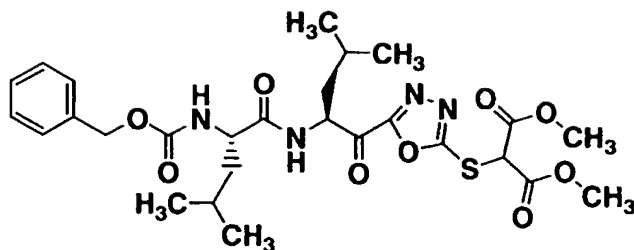
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.80-7.72 (m, 2H), 7.53-7.38 (m, 3H), 7.15 (brd,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.24 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.46-5.35 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.39-4.27 (m, 1H),  
15 3.87 (s, 6H), 2.86 (q,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 2.14-1.40 (m, 11H), 0.90 and 0.85 (each d,  $J = 6.3$  Hz, totally 6H).

### 実施例 13 (38)

(2S) - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - (5 - ビス (メトキシカルボニル) メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] - 4 - メチル - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノペン  
20



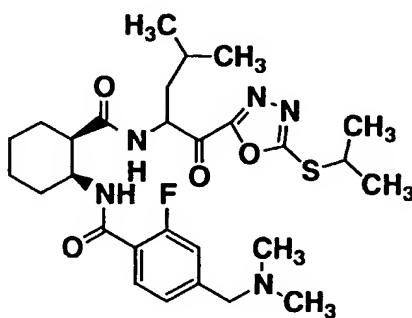
タンアミド

TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.45-7.26 (m, 5H), 6.74-6.56 (br, 1H), 5.44-5.34 (m, 1H), 5.39  
 5 (s, 1H), 5.20-5.04 (m, 3H), 4.30-4.15 (m, 1H), 3.87 (s, 6H), 1.87-1.40 (m, 6H), 1.04-  
 0.83 (m, 12H)。

実施例 13 (39)

1-[(1R, 2S)-2-(4-ジメチルアミノメチル-2-フルオロベン  
 10 ゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-(5-(1-メ  
 チルエチルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキ  
 ソ-2-ペンチル]カルボキシアミド

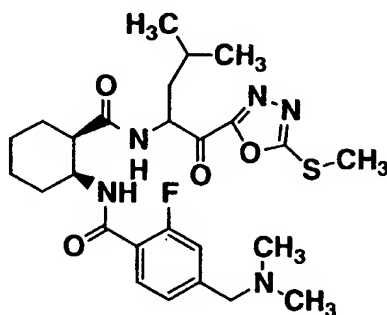
TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.02-7.90 (m, 1H), 7.50-7.38 (m, 1H), 7.22-7.05 (m, 2H), 6.50  
 and 6.30 (each brd, J = 7.5 Hz, totally 1H), 5.48-5.32 (m, 1H), 4.52-4.39 (m, 1H),  
 4.10-3.93 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.20-1.40 (m, 17H),

1.01, 0.95, 0.89, and 0.81 (each d, J = 6.3 Hz, totally 6H)。

実施例 13 (40)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4 - ジメチルアミノメチル - 2 - フルオロベン  
5 ゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (5 - メチルチ  
オ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチ  
ル] カルボキシアミド

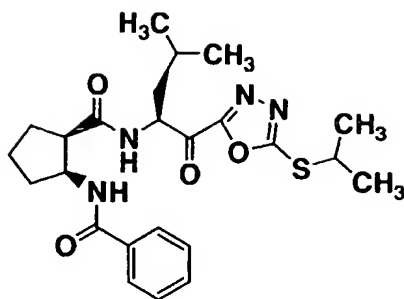


TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.01-7.90 (m, 1H), 7.50-7.35 (m, 1H), 7.20-7.05 (m, 2H), 6.55  
and 6.35 (each brd, J = 6.3 Hz, totally 1H), 5.48-5.30 (m, 1H), 4.60-4.38 (m, 1H),  
3.45 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.78 and 2.76 (each s, totally 3H), 2.25 (s, 6H), 2.20-  
1.40 (m, 11H), 1.05-0.80 (m, 6H)。

15 実施例 13 (41)

1 - [(1R, 2S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロペンチル] - N - [(2  
S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オ  
キサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミ  
ド

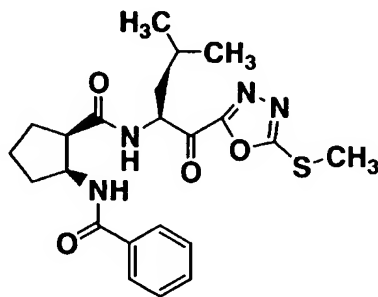


TLC : R f 0.35 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.83-7.75 (m, 2H), 7.54-7.39 (m, 3H), 6.95 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 6.23 (brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.43-5.33 (m, 1H), 4.71-4.58 (m, 1H), 4.10-3.96 (m, 1H), 3.07 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 2.16-1.38 (m, 9H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.73 and 0.72 (each d, J = 6.3 Hz, totally 6H)。

### 実施例 13 (42)

1 - [(1R, 2S) - 2-ベンゾイルアミノシクロペンチル] - N - [(2S) - 4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド

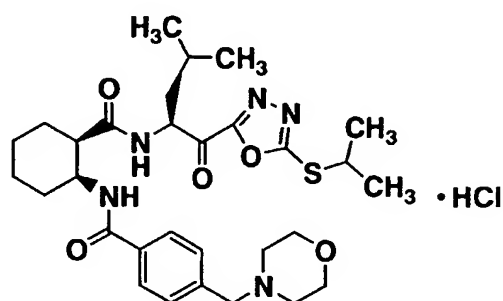


TLC : R f 0.20 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.82-7.72 (m, 2H), 7.54-7.39 (m, 3H), 6.94 (brd, J = 7.5 Hz, 1H), 6.23 (brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.42-5.33 (m, 1H), 4.72-4.58 (m, 1H), 3.07 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.15-1.37 (m, 9H), 0.73 and 0.72 (each d, J = 6.3 Hz, totally 6H)。

実施例 13 (43)

- 1 - [(1R, 2S) - 2 - (4-モルホリノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2S) - 4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド・塩酸塩

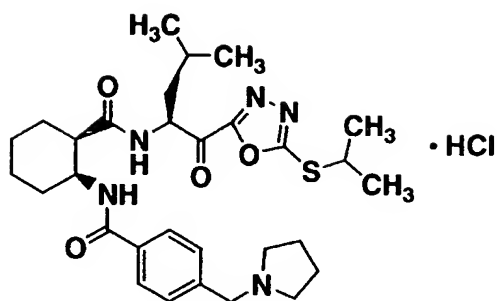


TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.47 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 3H), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.07-5.00 (m, 1H), 4.39 (br-s, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.00-3.87 (m, 3H), 3.79-3.82 (m, 2H), 3.24-3.02 (m, 4H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.04-1.84 (m, 2H), 1.67-1.22 (m, 9H), 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.77 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

実施例 13 (44)

- 15 1 - [(1R, 2S) - 2 - (4-ピロリジノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2S) - 4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド・塩酸塩

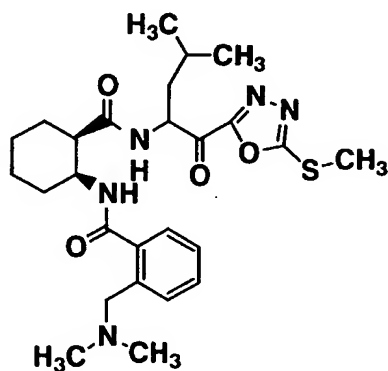


TLC : R f 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.63 and 8.46 (each d, J = 6.6 Hz, totally 1H), 7.90-7.74 (m, 3H), 7.67-7.63 (m, 2H), 5.04-4.88 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.30-4.11 (m, 1H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.41-3.24 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 6H), 1.68-1.22 (m, 15H), 0.86, 0.82, 0.76, and 0.71 (each d, J = 5.7 Hz, totally 6H).

### 実施例 13 (45)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (2 - ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



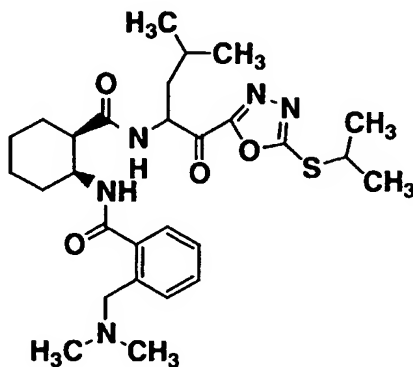
TLC : R f 0.41 and 0.34 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  10.65-10.40 (m, 1H), 8.05-7.90 (m, 1H), 7.50-7.30 (m, 2H),

7.25-7.10 (m, 1H), 7.05 and 6.36 (each d,  $J = 6.6$  Hz, totally 1H), 5.35-5.20 (m, 1H),  
 4.53 and 4.34 (each br, totally 1H), 3.71, 3.53, 3.44 and 3.40 (each d,  $J = 12.0, 11.8,$   
 11.8 and 12.0 Hz, totally 2H), 3.15-2.80 (m, 1H), 2.77 and 2.74 (each s, totally 3H),  
 2.22 and 2.20 (each s, totally 6H), 2.20-1.30 (m, 11H), 0.97, 0.94, 0.72 and 0.70  
 5 (each d,  $J = 6.2$  Hz, totally 6H)。

### 実施例 13 (46)

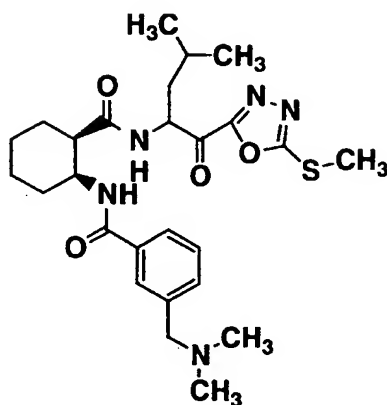
1 - [(1R, 2S) - 2 - (2-ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ)  
 シクロヘキシル] - N - [4-メチル-1 - (5 - (1-メチルエチルチオ)  
 10 - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 1-オキソ-2-ペンチル]  
 カルボキシアミド



TLC : Rf 0.43 and 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  10.65-10.40 (m, 1H), 8.05-7.90 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 2H),  
 15 7.25-7.10 (m, 1H), 7.04 and 6.36 (each d,  $J = 6.2$  and 7.4 Hz, totally 1H), 5.40-5.20  
 (m, 1H), 4.53 and 4.33 (each br, totally 1H), 4.02 and 3.99 (each septet,  $J = 6.8$  Hz,  
 totally 1H), 3.72, 3.53, 3.44 and 3.41 (each d,  $J = 12.2, 11.7, 11.7$  and 12.2 Hz,  
 totally 2H), 3.15-2.85 (m, 1H), 2.22 and 2.21 (each s, totally 6H), 2.20-1.20 (m, 11H),  
 1.53 and 1.51 (each d,  $J = 6.8$  Hz, totally 6H), 0.98, 0.94, 0.72 and 0.71 (each d,  $J =$   
 20 6.4 Hz, totally 6H)。

実施例 13 (47)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (3 - ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ)  
シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4  
5 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシ  
アミド

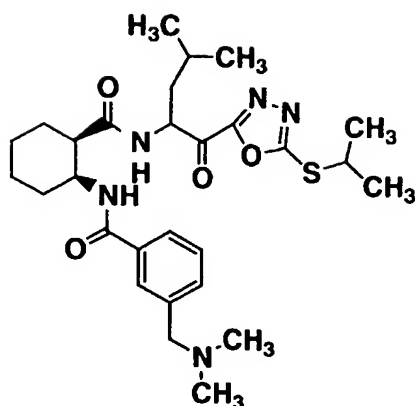


TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.75-7.60 (m, 2H), 7.50- 7.30 (m, 2H), 7.21 and 7.16 (each d, J  
10 = 8.8 and 7.6 Hz, totally 1H), 6.42 and 6.35 (each d, J = 7.8 and 7.4 Hz, totally 1H),  
5.50-5.30 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.79 and 2.77  
(each s, totally 3H), 2.25 and 2.23 (each s, totally 6H), 2.20-1.35 (m, 11H), 1.01, 0.94,  
0.89 and 0.84 (each d, J = 6.2 Hz, totally 6H).

15 実施例 13 (48)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (3 - ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ)  
シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ)  
- 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル]  
カルボキシアミド

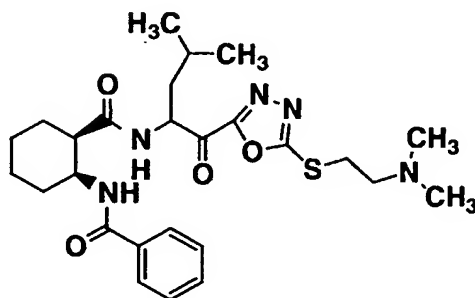


TLC : R f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.75-7.60 (m, 2H), 7.50- 7.30 (m, 2H), 7.21 and 7.17 (each d, J = 9.6 Hz, totally 1H), 6.43 and 6.35 (each d, J = 7.0 and 7.4 Hz, totally 1H), 5.50-5.30 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 4.04 and 4.03 (each septet, J = 6.7 Hz, totally 1H), 3.47 (s, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.25 and 2.24 (each s, totally 6H), 2.20-1.30 (m, 11H), 1.54 and 1.53 (each d, J = 6.7 Hz, totally 6H), 1.02, 0.94, 0.90 and 0.84 (each d, J = 6.2 Hz, totally 6H).

#### 10 実施例 13 (49)

1 - [(1R, 2S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [1 - (5 - (2 - ジメチルアミノエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



15 TLC : R f 0.24 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

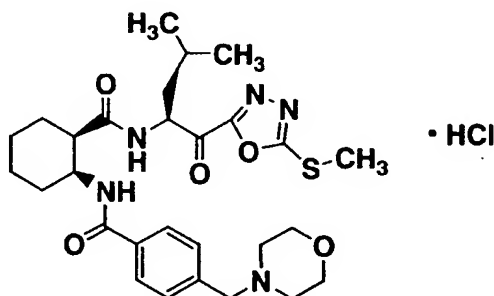


NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.82-7.71 (m, 2H), 7.51- 7.38 (m, 3H), 7.24- 7.18 (m, 1H), 6.29 and 6.25 (each brd, J = 7.5 Hz, totally 1H), 5.50-5.30 (m, 1H), 4.42-4.30 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.10-1.40 (m, 11H), 1.01, 0.94, 0.90 and 0.84 (each d, J = 6.3 Hz, totally 6H)。

5

### 実施例 13 (50)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4 - モルホリノメチルベンゾイルアミノ) シクロ  
 ロヘキシル] - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3,  
 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキ  
 10 シアミド・塩酸塩



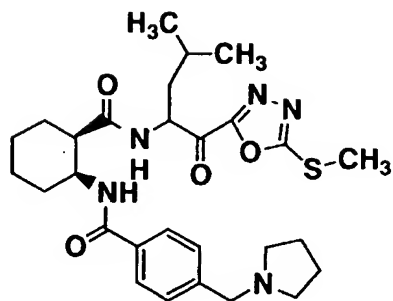
TLC: R<sub>f</sub> 0.66 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.61 and 8.47 (each d, J = 6.9 Hz, totally 1H), 7.87-7.81 (m, 3H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.06-4.91 (m, 1H), 4.37 (br-s, 2H), 4.30-4.12 (m, 1H),  
 15 3.95-3.91 (m, 2H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.26-3.00 (m, 4H), 2.82-2.66 (m, 4H), 2.07-1.82 (m, 2H), 1.65-1.22 (m, 9H), 0.86, 0.83, 0.77, and 0.72 (each d, J = 6.3 Hz, totally 6H)。

### 実施例 13 (51)

20 1 - [(1R, 2S) - 2 - (4 - ピロリジノメチルベンゾイルアミノ) シクロ  
 ロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オ

キサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド

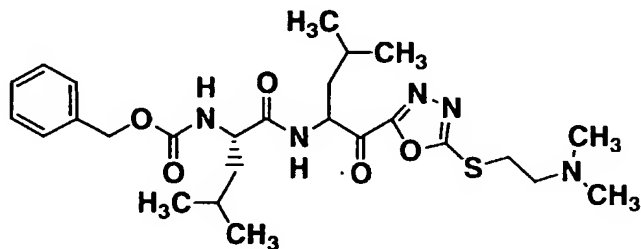


TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.79 and 7.75 (each d, J = 8.1 Hz, totally 2H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.39 and 6.28 (each d, J = 7.5 Hz, totally 1H), 5.45-5.34 (m, 1H), 4.38-4.37 (m, 1H), 3.89 and 3.88 (each s, totally 2H), 2.85-2.70 (m, 8H), 2.05-1.42 (m, 15H), 1.02, 0.95, 0.92, and 0.87 (each d, J = 6.3 Hz, totally 6H).

#### 10 実施例 13 (52)

(2S)-N-[1-(5-(2-ジメチルアミノエチルチオ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル]-4-メチル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド

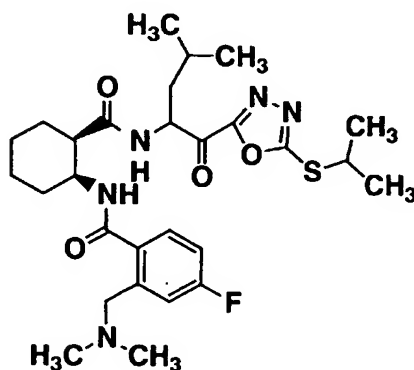


- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.42-7.30 (m, 5H), 6.72 and 6.59 (each m, totally 1H), 5.45-5.35 (m, 1H), 5.21-5.02 (m, 3H), 4.32-4.19 (m, 1H), 3.49 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.75 (t,

$J = 5.7 \text{ Hz}$ , 2H), 2.31 (s, 6H), 1.90-1.41 (m, 6H), 1.05-0.90 (m, 12H)。

### 実施例 13 (53)

- 1-[(1R, 2S)-2-(2-ジメチルアミノメチル-4-フルオロベン  
5 ゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-(5-(1-メ  
チルエチルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキ  
ソ-2-ペンチル]カルボキシアミド

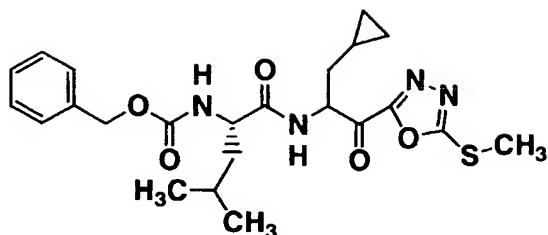


TLC: Rf 0.43 and 0.37 (クロロホルム:メタノール=9:1);

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.52-10.31 (m, 1H), 8.05-7.92 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H),  
6.90 (m, 1H), 6.90 and 6.28 (each br, totally 1H), 5.38-5.27 (m, 1H), 4.50 and 4.30  
(each m, totally 1H), 4.01 (septet,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 1H), 3.70-3.30 (m, 2H), 3.08 and 2.92  
(each m, totally 1H), 2.30-2.20 (m, 6H), 2.10-1.40 (m, 17H), 1.05-0.70 (m, 6H)。

### 15 実施例 13 (54)

(2S)-N-[3-シクロプロピル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-  
オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-プロピル]-4-メチ  
ル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド

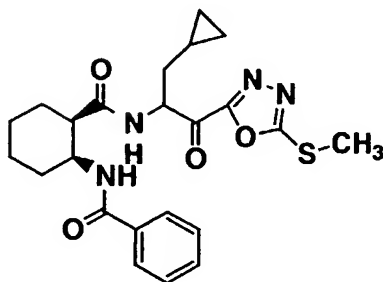


TLC : R f 0.27 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.40-7.25 (m, 5H), 7.01 and 6.87 (br and d, J = 6.6 Hz, totally 1H), 5.55-5.40 (m, 1H), 5.20-5.05 (m, 3H), 4.30-4.20 (m, 1H), 2.79 and 2.78 (each s, totally 3H), 2.00-1.40 (m, 5H), 1.00-0.85 (m, 6H), 0.80-0.60 (m, 1H), 0.50-0.35 (m, 2H), 0.15--0.05 (m, 2H)。

### 実施例 13 (55)

1-[(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[3-シクロプロピル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-プロピル]カルボキシアミド

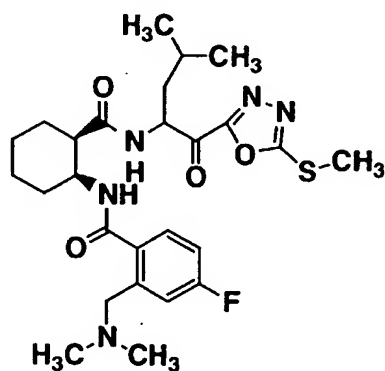


TLC : R f 0.43 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.85-7.70 (m, 2H), 7.50-7.25 (m, 4H), 6.54 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.55-5.40 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 2.87 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 2.79 and 2.78 (each s, totally 3H), 2.10-1.40 (m, 10H), 0.70-0.55 (m, 1H), 0.50-0.30 (m, 2H), 0.10--0.10 (m, 2H)。

実施例 13 (56)

1-[(1R, 2S)-2-(2-ジメチルアミノメチル-4-フルオロベン  
 ゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-(5-メチルチ  
 オ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチ  
 5 ル]カルボキシアミド

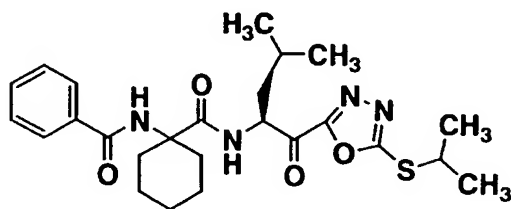


TLC: R<sub>f</sub> 0.28 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.58-7.20 (m, 4H), 6.29 and 6.25 (each brd, J = 7.8 Hz, totally  
 1H), 5.51-5.35 (m, 1H), 4.38-4.25 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 4H),  
 10 2.32-1.39 (m, 11H), 1.05, 0.99, 0.97, and 0.88 (each d, J = 6.3 Hz, totally 6H).

実施例 13 (57)

1-ベンゾイルアミノシクロヘキシル-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-  
 -(1-メチルエチルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチ  
 15 ル]カルボキシアミド

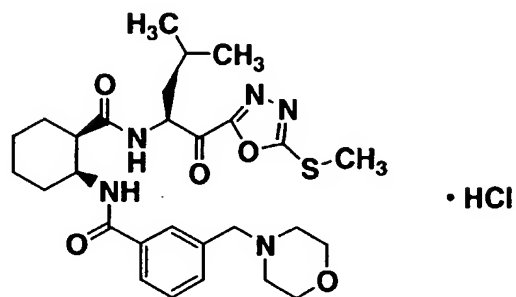


TLC : R f 0.70 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.02 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 6.04 (brs, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.00 (septet, J = 6.6 Hz, 1H), 2.28 (br, 2H), 2.00 (br, 2H), 1.90-1.21 (m, 15H), 1.01 and 0.97 (each d, J = 5.7 Hz, each 3H)。

### 実施例 13 (58)

1-[(1R, 2S)-2-(3-モルホリノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド・塩酸塩



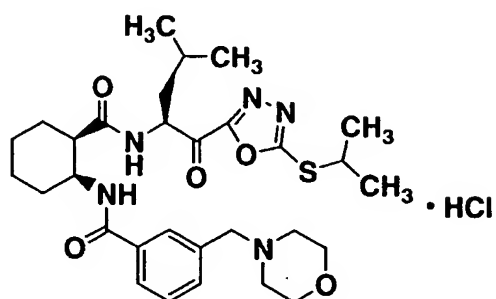
TLC : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  8.46 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (t-like, J = 7.5 Hz, 1H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.39 (br-s, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.77-3.69 (m, 2H), 3.38-3.03 (m, 4H), 2.75 (s, 4H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.70-1.23 (m, 9H), 0.77 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

### 20 実施例 13 (59)

1-[(1R, 2S)-2-(3-モルホリノメチルベンゾイルアミノ)シク

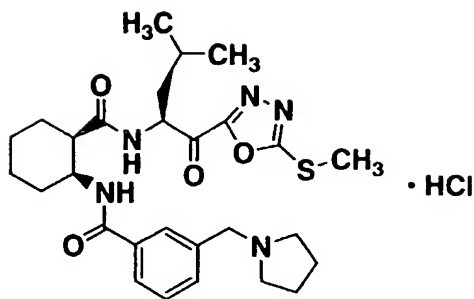
ロヘキシル] -N- [(2S) - 4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド・塩酸塩



- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.46 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (t-like, J = 7.5 Hz, 1H), 5.06-4.99 (m, 1H), 4.39 (br-s, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.98-3.87 (m, 3H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.41-3.03 (m, 4H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.67-1.22 (m, 9H), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 6H),  
 10 0.77 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

### 実施例 13 (60)

- 1- [(1R, 2S) - 2-(3-ピロリジノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(2S) - 4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド・塩酸塩
- 15

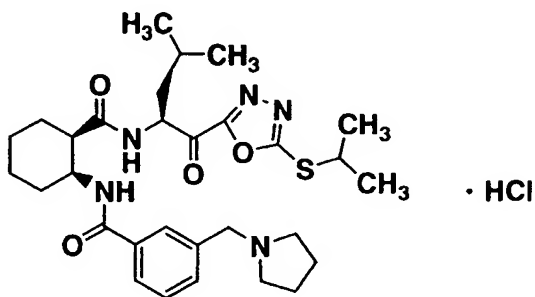


TLC : R f 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  8.58 and 8.46 (each d, J = 6.3 Hz, totally 1H), 7.99 and 7.94 (each s, totally 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.74 and 7.67 (each d, J = 7.8 Hz, totally 1H), 7.52 (t-like, J = 7.5 Hz, 1H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.39 and 4.37 (each s, totally 2H), 4.29 (m, 1H), 3.41-3.26 (m, 2H), 3.11-2.98 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.01-1.85 (m, 7H), 1.61-1.22 (m, 8H), 0.86, 0.83, 0.77, and 0.71 (each d, J = 6.3 Hz, totally 6H)。

#### 10 実施例 13 (61)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (3 - ピロリジノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド・塩酸塩



15

TLC : R f 0.39 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  8.46 (each d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.5

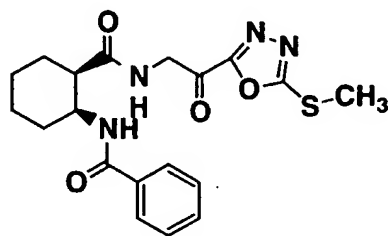


Hz, 2H), 7.72 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.52 (t-like,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.08-5.00 (m, 1H), 4.40 and 4.38 (each s, totally 2H), 4.29 (m, 1H), 4.00-3.87 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.12-3.00 (m, 2H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.01-1.85 (m, 7H), 1.68-1.23 (m, 8H), 1.45 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H) 0.77 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 0.71 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H)。

5

### 実施例 13 (62)

1 - [(1R, 2S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [2 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソエチル] カルボキシアミド



10

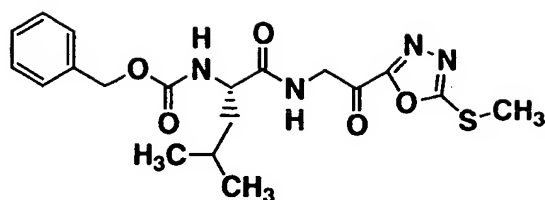
TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.82-7.74 (m, 2H), 7.51-7.38 (m, 3H), 7.31 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.53 (brt,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.78 (dd,  $J = 19.5, 5.1$  Hz, 1H), 4.75 (dd,  $J = 19.5, 5.1$  Hz, 1H), 4.42-4.31 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.13-1.40 (m, 8H)。

15

### 実施例 13 (63)

(2S) - N - [2 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソエチル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド



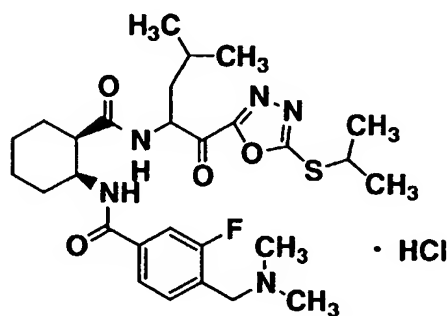
TLC : R f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.45-7.26 (m, 5H), 6.82 (brs, 1H), 5.23-5.06 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.85-4.73 (m, 2H), 4.36-4.24 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.81-1.48 (m, 3H), 1.04-

5 0.85 (m, 6H)。

### 実施例 13 (64)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4-ジメチルアミノメチル-3-フルオロベン  
ゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4-メチル-1 - (5 - (1-メ  
10 チルエチルチオ) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 1-オキ  
ソー2-ペンチル] カルボキシアミド・塩酸塩



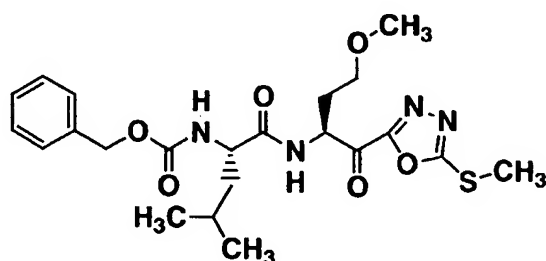
TLC : R f 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.03-7.88 (m, 1H), 7.68-7.54 (m, 2H), 7.59 and 7.41 (each brd,

15 J = 9.0 Hz, totally 1H), 6.55 and 6.32 (each brd, J = 6.9 Hz, totally 1H), 5.50-5.38 (m, 1H), 4.38-4.20 (m, 3H), 4.13-3.90 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 7H), 2.10-1.40 (m, 17H), 1.04, 0.97, and 0.92 (each d, J = 6.0 Hz, totally 6H)。

実施例 13 (65)

(2S)-N-[(2S)-4-メトキシ-1-(5-メチルチオ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ブチル]-4-メチル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド



5

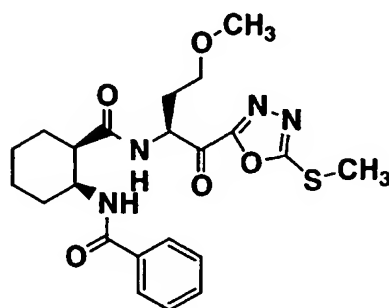
TLC: R<sub>f</sub> 0.36 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.20 (m, 6H), 5.41 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.43 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.40-2.20 (m, 2H), 1.80-1.45 (m, 3H), 0.95 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

10

実施例 13 (66)

1-[(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メトキシ-1-(5-メチルチオ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ブチル]カルボキシアミド



15

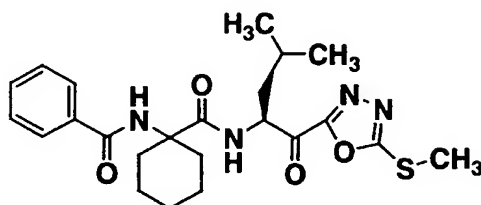
TLC: R<sub>f</sub> 0.32 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.80-7.75 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50-7.35 (m, 3H), 7.22 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.42 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.82 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.05-1.40 (m, 8H)。

5

### 実施例 13 (67)

1-ベンゾイルアミノシクロヘキシル-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド



10

TLC: R<sub>f</sub> 0.42 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

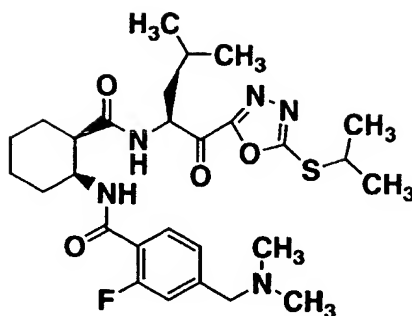
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.02 (brd, J = 6.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.58-7.43 (m, 3H), 6.07 (brs, 1H), 5.36 (ddd, J = 10.2, 6.9, 4.2 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.37-2.20 (m, 2H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.90-1.30 (m, 9H), 1.00 and 0.96 (each d, J = 6.0 Hz, each 3H)。

15

### 実施例 13 (68)

1-[(1R, 2S)-2-(4-ジメチルアミノメチル-2-フルオロベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド

20

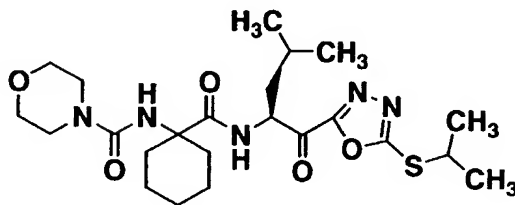


T L C : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.09 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71-7.42 (m, 3H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.50-5.33 (m, 1H), 4.52-4.31 (m, 1H), 4.17 (brs, 2H), 4.13-3.95 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 1H), 2.76 (brs, 6H), 2.15-1.38 (m, 11H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.94 and 0.89 (each d, J = 6.3 Hz, each 3H)。

### 実施例 13 (69)

1 - [1 - モルホリノカルボニルアミノシクロヘキシル] - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド

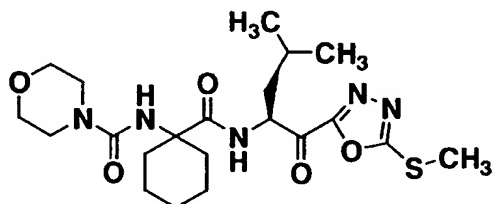


T L C : R f 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.17 (brd, J = 6.6 Hz, 1H), 5.31 (ddd, J = 9.9, 6.6, 3.9 Hz, 1H), 4.43 (brs, 1H), 4.02 (septet, J = 6.9 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.38 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.21-1.20 (m, 13H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.00 and 0.97 (each d, J = 5.7 Hz, each 3H)。

実施例 1 3 ( 7 0 )

1 - ( 1 - モルホリノカルボニルアミノシクロヘキシル ) - N - [ ( 2 S ) - 4 - メチル - 1 - ( 5 - メチルチオ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル ] カルボキシアミド



5

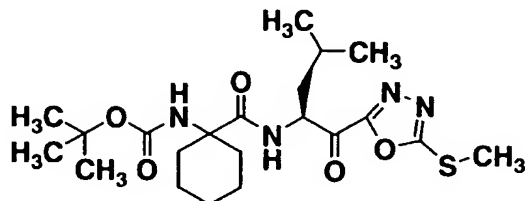
T L C : R f 0.55 ( 酢酸エチル ) ;

N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) :  $\delta$  8.17 (brd, J = 6.3 Hz, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.41 (brs, 1H), 3.72 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.38 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.21-1.28 (m, 13H), 1.00 and 0.97 (each d, J = 5.7 Hz, each 3H)。

10

実施例 1 3 ( 7 1 )

1 - [ 1 - t - ブトキシカルボニルアミノシクロヘキシル ] - N - [ ( 2 S ) - 4 - メチル - 1 - ( 5 - メチルチオ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル ] カルボキシアミド



15

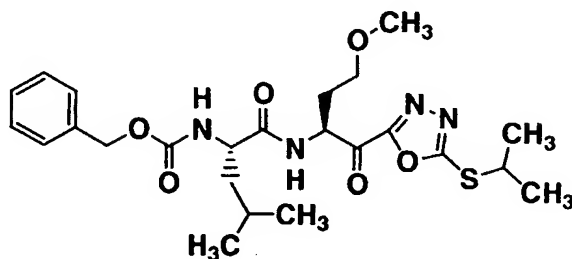
T L C : R f 0.69 ( n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ) ;

N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) :  $\delta$  7.49 (br, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.70 (brs, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.11-1.20 (m, 22H), 1.01 and 0.97 (each d, J = 6.0 Hz, each 3H)。

実施例 13 (72)

(2S)-N-[(2S)-4-メトキシ-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ブチル]-4-メチル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド

5



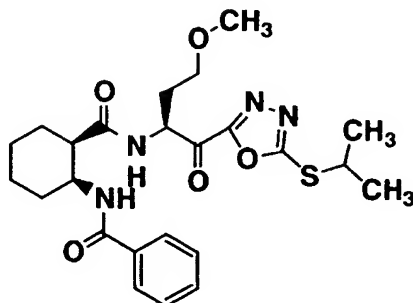
TLC: R<sub>f</sub> 0.49 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.25 (m, 5H), 7.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.42 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.03 (septet, J = 6.9 Hz, 1H), 3.43 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.40-2.20 (m, 2H), 1.80-1.40 (m, 3H),

10 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

実施例 13 (73)

1-[(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メトキシ-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1,3,4-  
15 オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ブチル]カルボキシアミド

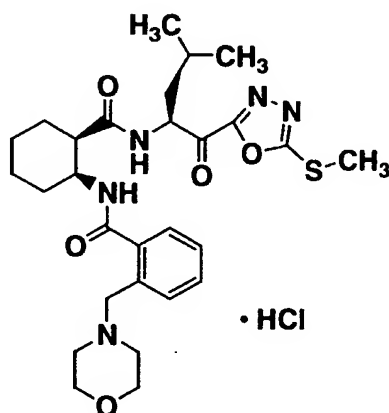


TLC : Rf 0.37 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.80-7.75 (m, 2H), 7.57 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.50-7.35 (m, 3H),  
7.23 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.43 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 4.04 (septet, J =  
6.9 Hz, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.83 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 2.40-2.20 (m,  
5 2H), 2.05-1.40 (m, 8H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

### 実施例 13 (74)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (2-モルホリノメチルベンゾイルアミノ) シク  
ロヘキシル] - N - [(2S) - 4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3,  
10 4-オキサジアゾール-2-イル) - 1-オキソ-2-ペンチル] カルボキ  
シアミド・塩酸塩



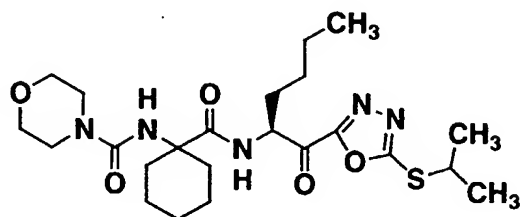
TLC : Rf 0.66 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  8.66 and 8.56 (each d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.45 and 8.31 (each  
15 d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.60-7.48 (m, 3H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.50-  
4.45 (m, 1H), 4.37-4.32 (m, 2H), 3.94-3.87 (m, 2H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.41-3.00 (m,  
4H), 2.82-2.71 (m, 4H), 2.00-1.22 (m, 11H), 1.92-0.85, 0.83, and 0.79 (m, d, and d, J  
= 6.3 Hz, totally 6H)。



実施例 13 (75)

1- [1-モルホリノカルボニルアミノシクロヘキシル] -N- [(2S) - 1- (5- (1-メチルエチルチオ) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 1-オキソ-2-ヘキシル] カルボキシアミド



5

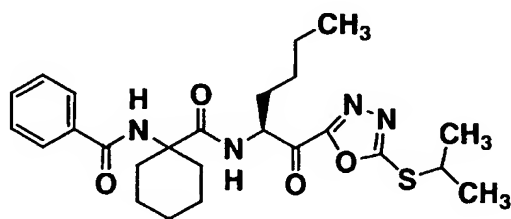
TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.16 (brd, J = 6.6 Hz, 1H), 5.29 (ddd, J = 9.0, 6.6, 5.1 Hz, 1H), 4.43 (brs, 1H), 4.03 (septet, J = 6.9 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.38 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.20-1.20 (m, 16H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

10

実施例 13 (76)

1- (1-ベンゾイルアミノシクロヘキシル) -N- [(2S) - 1- (5- (1-メチルエチルチオ) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 1-オキソ-2-ヘキシル] カルボキシアミド



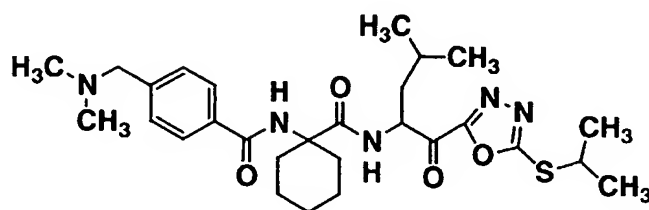
15

TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.02 (brd, J = 6.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.59-7.44 (m, 3H), 6.09 (brs, 1H), 5.33 (ddd, J = 9.0, 6.9, 5.1 Hz, 1H), 4.00 (septet, J = 6.6 Hz, 1H), 2.40-1.30 (m, 16H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 13 (77)

- 1 - [1 - (4 - ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル]  
 - N - [4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 -  
 5 オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシア  
 ミド

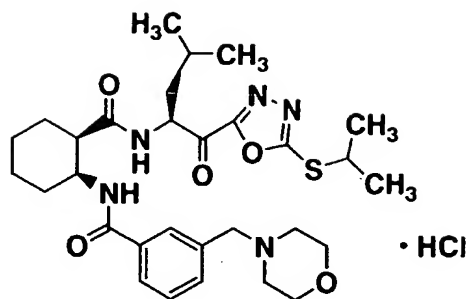


TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.02 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J =  
 10 8.3 Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.45-5.30 (m, 1H), 4.01 (septet, J = 6.9 Hz, 1H), 3.51 (s,  
 2H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 9H), 1.52 (d,  
 J = 6.9 Hz, 6H), 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

実施例 13 (78)

- 15 1 - [(1R, 2S) - 2 - (3 - モルホリノメチルベンゾイルアミノ) シク  
 ロヘキシル] - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチル  
 チオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペ  
 ンチル] カルボキシアミド・塩酸塩

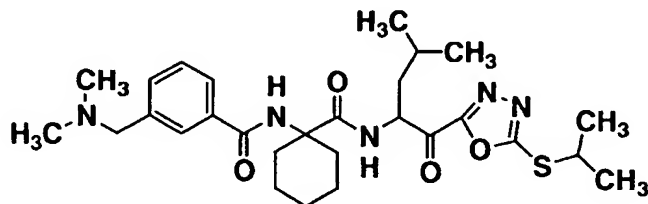


TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.68 and 8.57 (each d, J = 5.4 Hz, totally 1H), 8.43 and 8.30 (each d, J = 8.1 Hz, totally 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.55-7.46 (m, 3H), 5.07-4.99 (m, 1H), 4.50-4.24 (m, 3H), 4.00-3.66 (m, 5H), 3.41-3.00 (m, 4H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.00-1.23 (m, 11H), 1.46 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.90, 0.86, 0.85, and 0.82 (each d, J = 6.6 Hz, totally 6H).

### 実施例 13 (79)

- 10 1 - [ 1 - ( 3 - ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ ) シクロヘキシル ]  
- N - [ 4 - メチル - 1 - ( 5 - ( 1 - メチルエチルチオ ) - 1, 3, 4 -  
オキサジアゾール - 2 - イル ) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル ] カルボキシア  
ミド

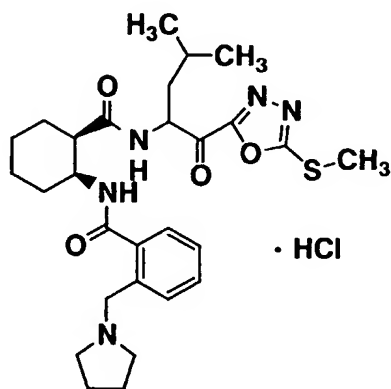


- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.97 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H),  
7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.22 (brs, 1H), 5.45-5.30 (m, 1H),  
4.01 (septet, J = 6.9 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.40-2.15 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.10-1.90

(m, 2H), 1.85-1.30 (m, 9H), 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

### 実施例 13 (80)

- 5 1-[(1R, 2S)-2-(2-ピロリジン-1-イルメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド・塩酸塩

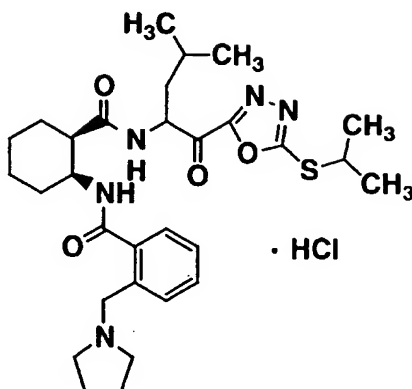


- 10 T L C : R f 0.46 and 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.65 and 8.55 (each d, J = 6.6 Hz, totally 1H), 8.42 and 8.28 (each d, J = 8.4 Hz, totally 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.56-7.46 (m, 3H), 5.05-4.97 (m, 1H), 4.46-4.22 (m, 3H), 3.26-3.00 (m, 4H), 2.81-2.67 (m, 1H), 2.76 and 2.73 (each s, totally 3H), 2.13-1.22 (m, 15H), 0.88, 0.87, 0.84, and 0.81 (each d, J = 6.0  
 15 Hz, totally 6H)。

### 実施例 13 (81)

- 1-[(1R, 2S)-2-(2-ピロリジン-1-イルメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-  
 20

ペンチル] カルボキシアミド・塩酸塩



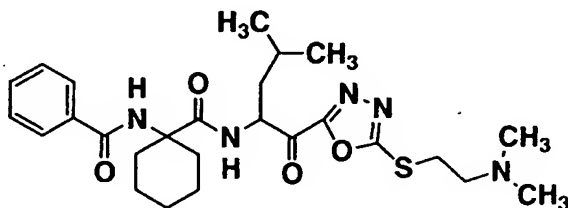
TLC : R<sub>f</sub> 0.57 and 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.67 and 8.56 (each d, J = 6.6 Hz, totally 1H), 8.41 and 8.26

- 5 (each d, J = 7.8 Hz, totally 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.60-7.45 (m, 3H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.46-4.23 (m, 3H), 4.00-3.86 (m, 1H), 3.21-3.01 (m, 4H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.07-1.01 (m, 21H), 0.89, 0.88, 0.85, and 0.81 (each d, J = 6.6 Hz, totally 6H)。

### 実施例 13 (82)

- 10 1 - (1 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル) - N - [1 - (5 - (2 - ジメチルアミノエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



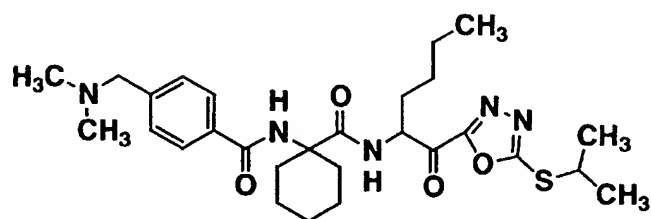
TLC : R<sub>f</sub> 0.21 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.01 (brd, J = 6.9 Hz, 1H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.60-7.40 (m, 3H), 6.07 (brs, 1H), 5.42-5.31 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.9 Hz, 2H),

2.34 (s, 6H), 2.05-1.30 (m, 13H), 1.01 and 0.97 (each d, J = 6.0 Hz, each 3H)。

### 実施例 13 (83)

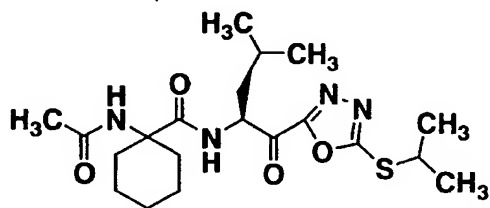
1 - [1 - (4 - ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル]  
5 - N - [1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ヘキシル] カルボキシアミド



TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.02 (brd, J = 6.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J  
10 = 8.4 Hz, 2H), 6.09 (brs, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.54 (brs, 2H), 2.60-1.20  
(m, 28H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 13 (84)

1 - (1 - アセチルアミノシクロヘキシル) - N - [(2S) - 4 - メチル -  
15 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2  
- イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド

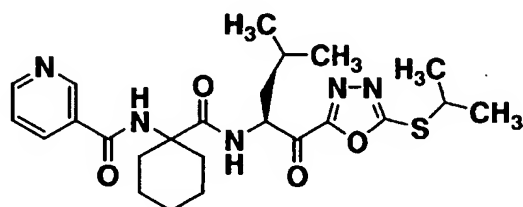


TLC : R<sub>f</sub> 0.61 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.91 (brd, J = 6.9 Hz, 1H), 5.40 (brs, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.02

(septet,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.20-1.25 (m, 13H), 2.08 (s, 3H), 1.53 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 1.01 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

### 実施例 13 (85)

- 5 1- [1- (ピリジン-3-イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(2S)-4-メチル-1- (5- (1-メチルエチルチオ) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド

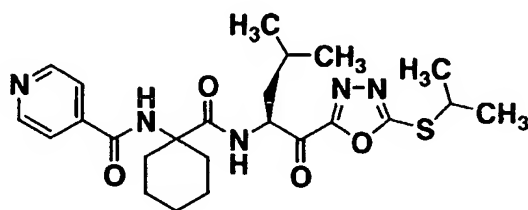


- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.01 (brs, 1H), 8.77 (brs, 1H), 8.12 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 1H), 6.20 (brs, 1H), 5.43-5.32 (m, 1H), 4.08-3.95 (m, 1H), 2.37-1.28 (m, 13H), 1.52 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 1.02 and 0.98 (each d,  $J = 6.0$  Hz, totally 6H)。

15

### 実施例 13 (86)

- 1- [1- (ピリジン-4-イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(2S)-4-メチル-1- (5- (1-メチルエチルチオ) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -1-オキソ-2-ペンチル] カルボキ  
20 シアミド

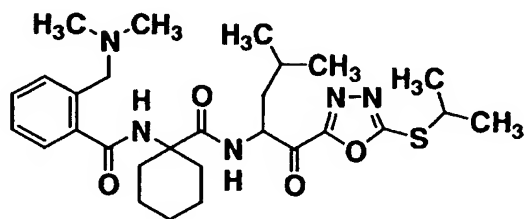


TLC : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.78 (brd, J = 5.7 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.17 (brs, 1H), 5.43-5.33 (m, 1H), 4.08-3.93 (m, 1H), 2.35-1.30 (m, 13H), 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.02 and 0.98 (each d, J = 6.0 Hz, totally 6H)。

### 実施例 13 (8.7)

1 - [ 1 - ( 2 - ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ ) シクロヘキシル ]  
 - N - [ 4 - メチル - 1 - ( 5 - ( 1 - メチルエチルチオ ) - 1, 3, 4 -  
 10 オキサジアゾール - 2 - イル ) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル ] カルボキシ  
 ミド



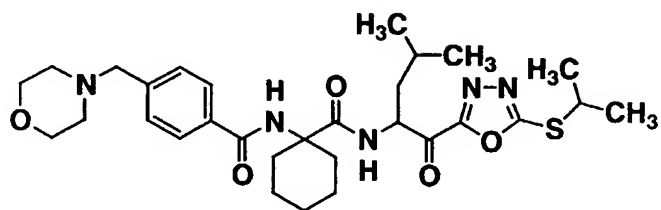
TLC : R f 0.66 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  10.7 (brs, 1H), 8.50 (brd, J = 6.6 Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.45-  
 15 7.36 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.01 (septet, J = 6.9 Hz, 1H), 3.84 (brd, J =  
 12 Hz, 1H), 3.32 (brd, J = 12 Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.30-1.25 (m, 12H), 2.23 (s,  
 6H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.97  
 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。



実施例 13 (88)

- 1 - [1 - (4 - モルホリノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] -  
 N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3,  
 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキ  
 5 シアミド

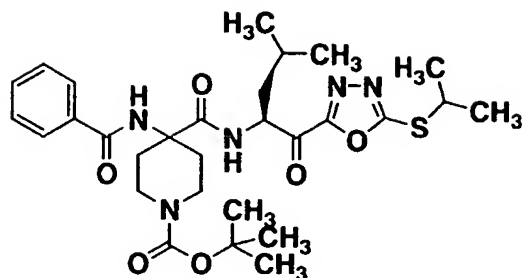


TLC : R<sub>f</sub> 0.66 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.03 (brd, J = 6.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J =  
 8.4 Hz, 2H), 6.05 (brs, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.01 (septet, J = 6.6 Hz, 1H), 3.72 (brt, J =  
 10 4.5 Hz, 4H), 3.56 (s, 2H), 2.46 (brt, J = 4.5 Hz, 4H), 2.27 (m, 2H), 1.98 (m, 2H),  
 1.85-1.30 (m, 9H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.3  
 Hz, 3H)。

実施例 13 (89)

- 15 1 - (4 - ベンゾイルアミノ - 1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4  
 - イル) - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ)  
 - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル]  
 カルボキシアミド

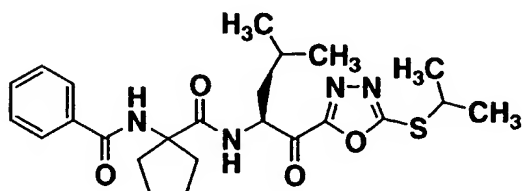


TLC : R<sub>f</sub> 0.71 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.06 (br, 1H), 7.76 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.60-7.42 (m, 3H), 6.13 (brs, 1H), 5.37 (ddd, J = 9.9, 6.6, 3.6 Hz, 1H), 4.00 (septet, J = 6.6 Hz, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.35-3.20 (m, 2H), 2.40-2.10 (m, 4H), 1.90-1.40 (m, 18H), 1.01 and 0.97 (each d, J = 6.3 Hz, each 3H)。

### 実施例 13 (90)

1 - (1-ベンゾイルアミノシクロペンチル) - N - [(2S) - 4-メチル  
10 - 1 - (5 - (1-メチルエチルチオ) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-  
2-イル) - 1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド

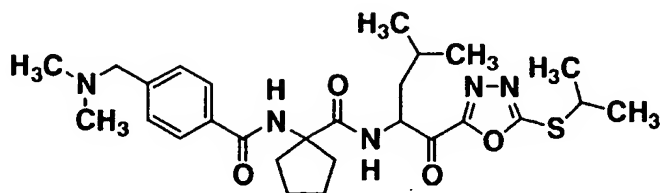


TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ; ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.89 (brd, J = 6.9 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 6.37 (brs, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.00 (septet, J = 6.9 Hz, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.88-1.58 (m, 7H), 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.01 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

### 実施例 13 (91)

1 - [1 - (4 - ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ) シクロペンチル] -  
 -N - [4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1 - オキソ -  
 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシア  
 ミド



5

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

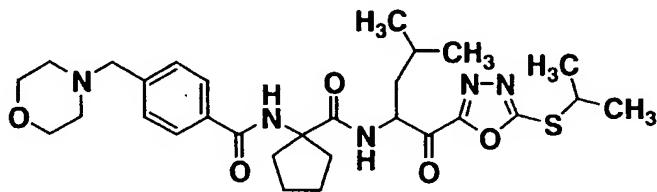
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.90 (brd, J = 6.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J =  
 8.4 Hz, 2H), 6.36 (brs, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.01 (septet, J = 6.9 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H),  
 2.43 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.12 (m, 2H), 1.88-1.60 (m, 7H), 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 6H),  
 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

10

### 実施例 13 (92)

1 - [1 - (4 - モルホリノメチルベンゾイルアミノ) シクロペンチル] -  
 N - [4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1 - オキソ - 1,  
 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド

15



TLC : R<sub>f</sub> 0.65 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

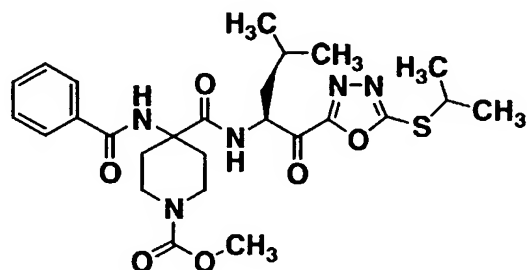
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.89 (brd, J = 6.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J =  
 8.4 Hz, 2H), 6.34 (brs, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.01 (septet, J = 6.9 Hz, 1H), 3.72 (brt, J =  
 4.5 Hz, 4H), 3.55 (s, 2H), 2.45 (brt, J = 4.5 Hz, 4H), 2.43 (m, 2H), 2.11 (m, 2H),

20

1.88-1.60 (m, 7H), 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

### 実施例 13 (93)

- 5 1- (4-ベンゾイルアミノ-1-メトキシカルボニルピペリジン-4-イル) -N- [(2S)-4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-ペンチル] カルボキシアミド

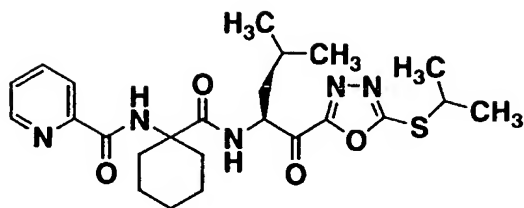


- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.06 (br, 1H), 7.75 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.61-7.42 (m, 3H), 6.10 (brs, 1H), 5.38 (ddd, J = 9.9, 6.6, 3.6 Hz, 1H), 4.05 (septet, J = 6.6 Hz, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.35-3.20 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.43-3.31 (m, 2H), 2.40-2.11 (m, 4H), 1.90-1.50 (m, 9H), 1.01 and 0.97 (each d, J = 6.0 Hz, each 3H)。

15

### 実施例 13 (94)

- 1- [1- (ピリジン-2-イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] -N-  
 - [(2S)-4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1,3,  
 4-オキサジアゾール-2-イル) -1-オキソ-2-ペンチル] カルボキ  
 20 シアミド

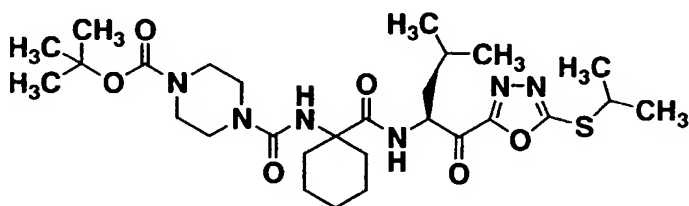


TLC : R f 0.62 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.62-8.57 (m, 1H), 8.31 (brs, 1H), 8.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (brd, J = 6.6 Hz, 1H), 7.88 (dt, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 7.8, 4.5, 1.5 Hz, 1H), 5.41-5.32 (m, 1H), 4.08-3.92 (m, 1H), 2.40-1.23 (m, 13H), 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.99 and 0.94 (each d, J = 6.0 Hz, each 3H)。

### 実施例 13 (95)

1 - [1 - (4 - (N - t - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



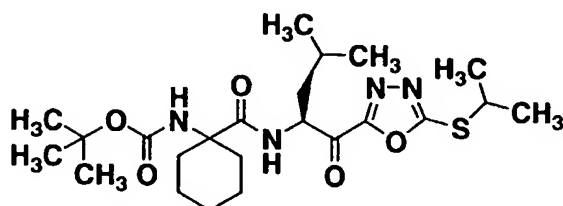
TLC : R f 0.38 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.16 (brd, J = 6.3 Hz, 1H), 5.30 (ddd, J = 9.9, 6.6, 4.2 Hz, 1H), 4.42 (brs, 1H), 4.01 (septet, J = 6.6 Hz, 1H), 3.51-3.38 (m, 8H), 2.21-1.30 (m, 28H), 0.98 and 0.96 (each d, J = 6.3 Hz, each 3H)。

### 実施例 13 (96)

20 1 - [1 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2

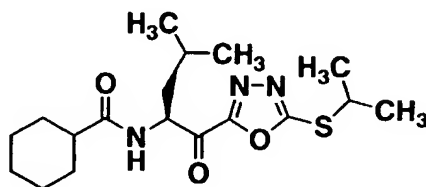
S) - 4 - メチル - 1 - ( 5 - ( 1 - メチルエチルチオ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル ] カルボキシアミド



- 5 TLC : R f 0.75 ( n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.43 (br, 1H), 5.39 (ddd, J = 10.5, 7.2, 3.0 Hz, 1H), 4.69 (brs, 1H), 4.03 (septet, J = 6.6 Hz, 1H), 2.11-1.21 (m, 28H), 1.02 and 0.95 (each d, J = 6.0 Hz, each 3H)。

#### 10 実施例 13 ( 97 )

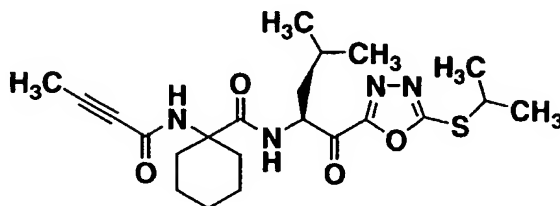
1 - シクロヘキシル - N - [ ( 2 S ) - 4 - メチル - 1 - ( 5 - ( 1 - メチルエチルチオ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル ] カルボキシアミド



- 15 TLC : R f 0.35 ( n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 ) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 6.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (ddd, J = 10.1, 8.0 and 3.9 Hz, 1H), 4.13-3.96 (m, 1H), 2.24-2.10 (m, 1H), 1.94-1.15 (m, 13H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.03 and 0.97 (each d, J = 6.3 Hz, each 3H)。

実施例 13 (98)

1 - (1 - (2 - ブチノイルアミノ) シクロヘキシル) - N - [(2 S) - 4 -  
 -メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジア  
 ゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



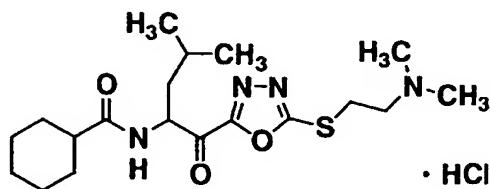
5

TLC: R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.77 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.12 (dt,  
 J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.16 (s,  
 1H), 5.41-5.34 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 2.34-2.19 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 2H),  
 10 1.81-1.26 (m, 9H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.0  
 Hz, 3H)。

実施例 13 (99)

1 - (1 - シクロヘキシル) - N - [4 - メチル - 1 - (2 - (2 - ジメチ  
 15 ルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 - オキソ  
 - 2 - ペンチル] カルボキシアミド・塩酸塩

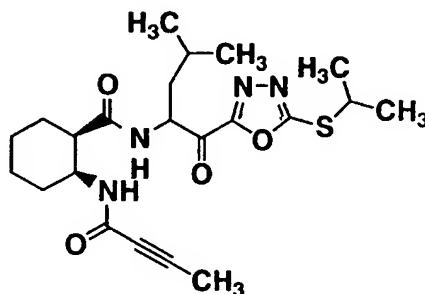


TLC: R<sub>f</sub> 0.54 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 190 : 1  
 0 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  13.08 (brs, 1H), 5.98 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.47-5.37 (m, 1H), 3.97-3.84 (m, 2H), 3.62-3.44 (m, 2H), 2.93 (brs, 6H), 2.24-2.11 (m, 1H), 2.02-1.11 (m, 13H), 1.03 and 0.99 (each d, J = 6.0 Hz, each 3H)。

### 5 実施例 13 (100)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (2-ブチノイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4-メチル-1-(2-(1-メチルエチルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド



10 TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

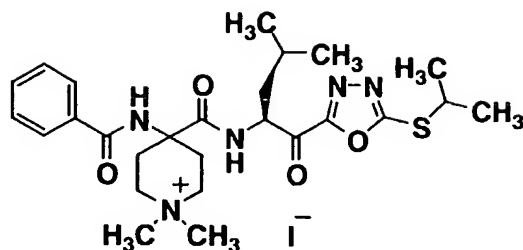
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.82 and 6.67 (each brd, J = 9.0 Hz, 1H), 6.27 and 6.17 (each brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.45 and 5.41 (each m, 1H), 4.20-4.08 (m, 1H), 4.06 and 4.05 (each septet, J = 6.9 Hz, 1H), 2.77 and 2.74 (each m, 1H), 2.00-1.35 (m, 11H), 1.93 and 1.92 (each s, 3H, ), 1.55 and 1.54 (each d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.04 (d, J = 6.3 Hz,

15 3H), 0.99 and 0.98 (each d, J = 6.6 Hz, 3H)。

### 実施例 13 (101)

1 - (4-ベンゾイルアミノ-1, 1-ジメチルピペリジニウム-4-イル) - N - [(2S) - 4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 2-ペンチル] カルボキシアミド ヨウ化物





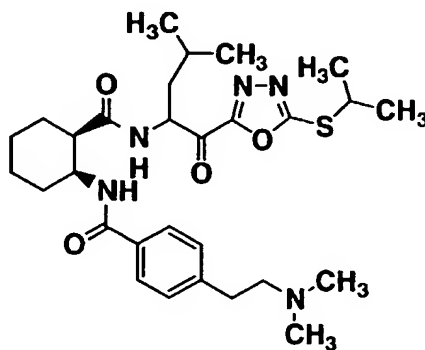
T L C : R f 0.22 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.98 (brs, 1H), 8.17 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50-7.35 (m, 3H), 5.31-5.25 (m, 1H), 4.10-3.10 (m, 11H), 2.90-2.50 (m, 4H),

5 2.20-1.20 (m, 9H), 0.93 and 0.82 (each d, J = 5.7 Hz, each 3H)。

### 実施例 13 (102)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4 - (2 - ジメチルアミノエチル) ベンゾイル  
アミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (2 - (1 - メチルエ  
10 チルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2  
- ペンチル] カルボキシアミド



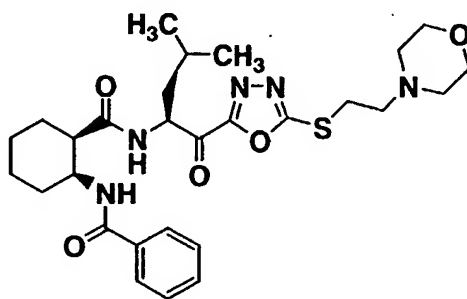
T L C : R f 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.72 and 7.68 (each d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.26 and 7.24 (each d, J  
15 = 8.1 Hz, 2H), 7.21 and 7.15 (each brd, J = 9.0 Hz, 1H), 6.33 and 6.27 (each brd, J =  
7.5 Hz, 1H), 5.43 and 5.38 (each m, 1H), 4.38-4.25 (m, 1H), 4.05 and 4.03 (each  
septet, J = 6.9 Hz, 1H), 2.88-2.77 (m, 3H), 2.58-2.50 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.10-1.40

(m, 11H), 1.54 and 1.53 (each d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.02 and 0.94 (each d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.91 and 0.85 (each d, J = 6.3 Hz, 3H)。

実施例 13 (103)

- 5 1-[(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(2-(2-モルホリノエチルチオ)-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド

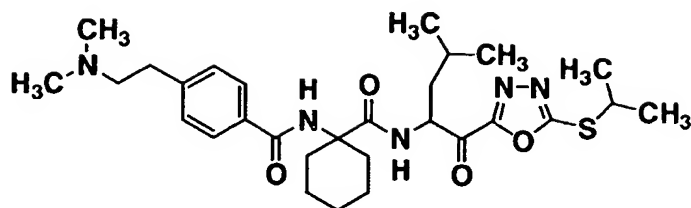


- 10 TLC: R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム:メタノール=9:1);  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.77-7.75 (m, 2H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.36 and 6.27 (each d, J = 7.5 Hz, total 1H), 5.47-5.41 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 3.70 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.51 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.87-2.78 (m, 3H), 2.53 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.13-1.41 (m, 11H), 1.01, 0.95, 0.91, and 0.85 (each d, J = 6.3 Hz, total 6H)。

15

実施例 13 (104)

- 1- [1-(4-(2-ジメチルアミノエチル)ベンゾイルアミノ)シクロ  
ヘキシル]-N-[4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1,  
3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カル  
20 ボキシアミド

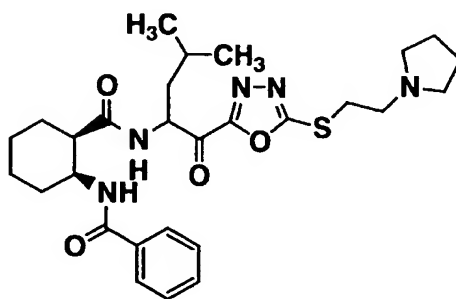


TLC : R f 0.31 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.05 (brd, J = 6.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.03 (brs, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.01 (septet, J = 6.9 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.25 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 9H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.01 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

### 実施例 13 (105)

10 1 - [(1R, 2S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (2 - (2 - ピロリジノエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



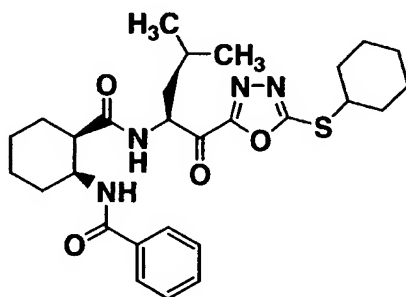
TLC : R f 0.59 (クロロホルム : メタノール : 水 = 40 : 10 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.80-7.75 (m, 2H), 7.52-7.39 (m, 3H), 7.26 and 7.20 (each d, J = 8.4 Hz, total 1H), 6.30 and 6.25 (each d, J = 8.1 Hz, total 1H), 5.47-5.34 (m, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 2H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.61 (br-s, 4H), 2.08-1.46 (m, 15H), 1.01, 0.97, 0.93, and 0.85 (each d, J = 6.6 Hz, total

6H)。

実施例 13 (106)

1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [(2  
5 S) - 1 - (2 - シクロヘキシルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5  
- イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド

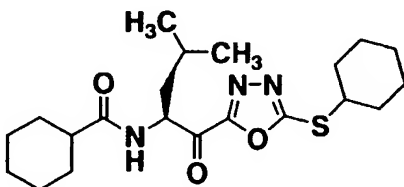


TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.82-7.74 (m, 2H), 7.53-7.38 (m, 3H), 7.20 (brd, J = 8.4 Hz,  
10 1H), 6.35-6.22 (m, 1H), 5.50-5.40 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 1H),  
2.91-2.83 (m, 1H), 2.27-1.25 (m, 21H), 0.91 and 0.85 (each d, J = 6.3 Hz, each 3H)。

実施例 13 (107)

1 - シクロヘキシル - N - [(2 S) - 1 - (2 - シクロヘキシルチオ - 1,  
15 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペ  
ンチル] カルボキシアミド

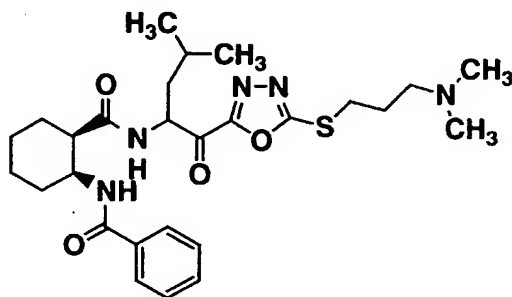


TLC : R<sub>f</sub> 0.70 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.03 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 5.48-5.38 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 1H), 2.27-2.11 and 1.93-1.17 (each m, total 24H), 1.02 and 0.97 (each d, J = 6.3 Hz, each 3H)。

### 5 実施例 13 (108)

1 - [(1R, 2S) - 2 - ペンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [1 - (2 - (3 - ジメチルアミノプロピルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

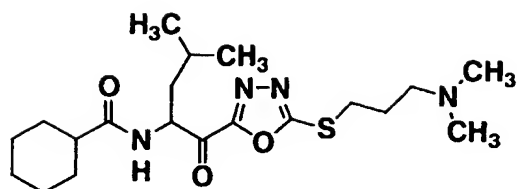
NMR(CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.83-7.75 (m, 2H), 7.53-7.39 (m, 3H), 7.30 -7.20 (m, 1H), 6.27 and 6.23 (each brd, J = 6.6 Hz, totally 1H), 5.50-5.38 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.10-1.40 (m, 13H), 1.01, 0.94, 0.90 and 0.84 (each d, J = 6.3 Hz, totally 6H)。

15

### 実施例 13 (109)

1 - シクロヘキシル - N - [4 - メチル - 1 - (2 - (3 - ジメチルアミノプロピルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド

20

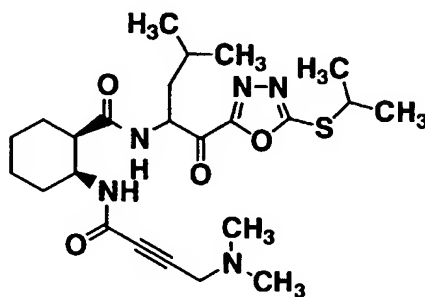


TLC : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.04 (brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.42 (ddd, J = 9.9, 7.8, 3.9 Hz, 1H),  
 3.37 (dt, J = 1.2, 6.9 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.22-1.19 (m,  
 5 14H), 1.02 and 0.97 (each d, J = 6.3 Hz, each 3H)。

### 実施例 13 (110)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4 - (ジメチルアミノ) ブター 2 - イノイルア  
 ミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (2 - (1 - メチルエチ  
 10 ルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 -  
 ペンチル] カルボキシアミド

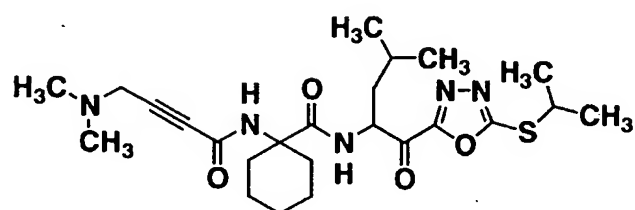


TLC : R f 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.90 and 6.80 (each brd, J = 9.0 Hz, 1H), 6.24 and 6.19 (each  
 15 brd, J = 7.2 Hz, 1H), 5.45 and 5.42 (each m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 4.05 (septet, J =  
 6.9 Hz, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.32 and 2.31 (each s, 6H), 2.00-1.35  
 (m, 11H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.05 and 1.04 (each d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.99 and  
 0.98 (each d, J = 6.3 Hz, 3H)。

実施例 13 (111)

1- [1- (4- (ジメチルアミノ) ブター-2-イノイルアミノシクロヘキシル)] -N- [4-メチル-1- (5- (1-メチルエチルチオ) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド

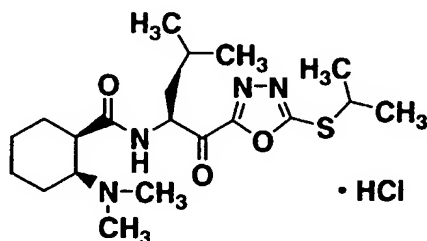


TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.48 (brd, J = 6.9 Hz, 1H), 5.81 (brs, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.03 (septet, J = 6.9 Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.12 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.85-1.30 (m, 9H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

実施例 13 (112)

15 1- [(1R, 2S) -2-ジメチルアミノシクロヘキシル] -N- [(2S) -4-メチル-1- (2- (1-メチルエチルチオ) -1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル) -1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド・塩酸塩



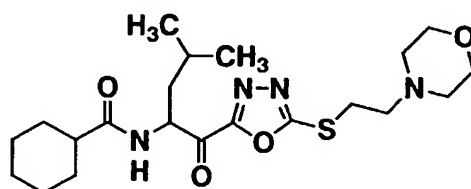
TLC : R f 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  9.24-8.87 (m, 2H), 5.13-4.99 (m, 1H), 4.08-3.88 (m, 1H), 3.30-3.00 (m, 2H), 2.85-2.53 (m, 6H), 2.29-2.10 and 2.05-1.01 (each m, total 11H), 1.47 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

5

### 実施例 13 (113)

1-シクロヘキシル-N-[4-メチル-1-(2-(2-モルホリノエチルチオ)-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド



10

TLC : R f 0.57 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.45-5.38 (m, 1H), 3.71 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.51 and 3.50 (each t, J = 6.6 Hz, total 2H), 2.81 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.20-2.13 (m, 1H) 1.89-1.23 (m, 13H), 1.03 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

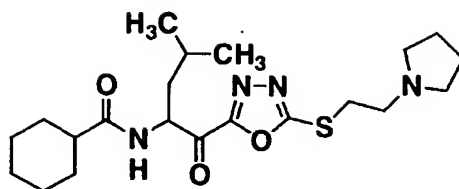
15

### 実施例 13 (114)

1-シクロヘキシル-N-[4-メチル-1-オキソ-1-(2-(2-ピロリジノエチルチオ)-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド

20





TLC : R f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

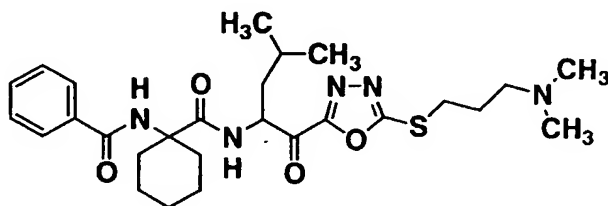
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.46-5.39 (m, 1H), 3.51 and 3.50

(each t, J = 6.6 Hz, total 2H), 2.93 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.61 (br-s, 4H), 2.20-2.11 (m,

5 1H), 1.89-1.12 (m, 17H), 1.03 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

### 実施例 13 (115)

1 - (1 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル) - N - [4 - メチル - 1 - (2  
- (3 - ジメチルアミノプロピルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール -  
10 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



TLC : R f 0.50 (クロロホルム : メタノール : 水 = 4 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.02 (brd, J = 6.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.58-7.40

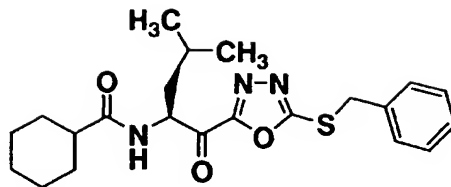
(m, 3H), 6.08 (brs, 1H), 5.36 (ddd, J = 10.2, 6.6, 3.9 Hz, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.49 (t, J

15 = 6.9 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.20-1.30 (m, 15H), 1.01 and 0.97 (each d, J = 6.0 Hz, each 3H)。

### 実施例 13 (116)

1 - シクロヘキシル - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - (2 - ベンジルチオ  
20 - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル]

カルボキシアミド



TLC : R<sub>f</sub> 0.71 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

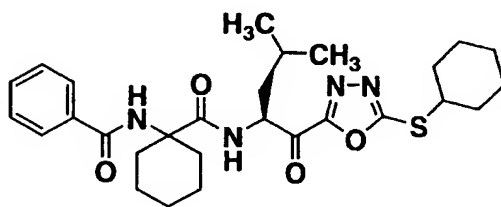
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.48-7.40 (m, 2H), 7.40-7.26 (m, 3H), 6.01 (brd, J = 7.5 Hz,

5 1H), 5.46-5.36 (m, 1H), 4.56 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.23-2.08 (m, 1H), 1.93-1.12 (m, 13H),

1.03 and 0.97 (each d, J = 6.3 Hz, each 3H)。

### 実施例 13 (117)

- 10 1 - (1 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル) - N - [(2S) - 1 - (2 - シクロヘキシルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド

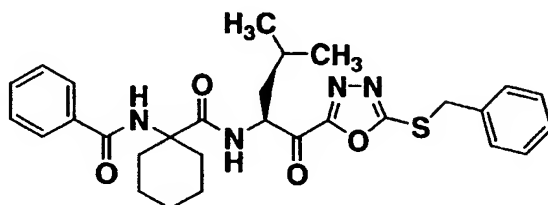


TLC : R<sub>f</sub> 0.66 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.01 (brd, J = 6.9 Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.60-7.43 (m, 3H), 6.07 (brs, 1H), 5.43-5.33 (m, 1H), 3.91-3.78 (m, 1H), 2.37-1.25 (m, 23H), 1.01 and 0.97 (each d, J = 6.3 Hz, each 3H)。

### 実施例 13 (118)

1- (1-ベンゾイルアミノシクロヘキシル) -N- [(2S)-1-(2-ベンジルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド

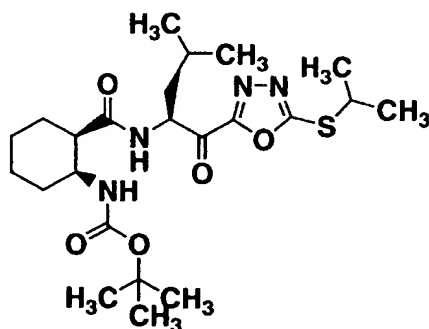


5 TLC : R f 0.56 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.03 (brd, J = 6.6 Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.61-7.26 (m, 8H), 6.08 (brs, 1H), 5.40-5.31 (m, 1H), 4.53 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.35-1.28 (m, 13H), 1.01 and 0.97 (each d, J = 6.0 Hz, each 3H)。

#### 10 実施例 13 (119)

1- [(1R, 2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル] -N- [(2S)-4-メチル-1-(2-(1-メチルエチルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド



15

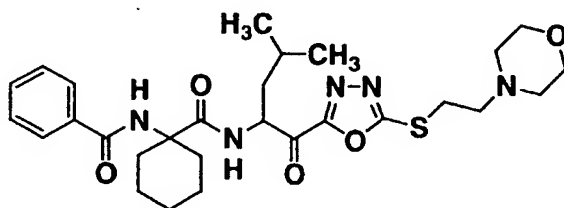
TLC : R f 0.45 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  8.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.11-5.00

(m, 1H), 4.06-3.74 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 1H), 1.87-1.11 (m, 11H), 1.48 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.37 (s, 9H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

### 実施例 13 (120)

- 5 1 - (1 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル) - N - [4 - メチル - 1 - (2 - (2 - モルホリノエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



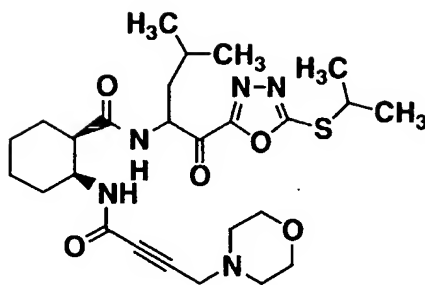
TLC : R<sub>f</sub> 0.72 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.03 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.58-7.45 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 5.39-5.30 (m, 1H), 3.69 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.48 and 3.47 (each t, J = 6.6 Hz, total 2H), 2.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.32-2.23 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.85-1.25 (m, 9H), 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

15

### 実施例 13 (121)

- 1 - [(1R, 2S) - 2 - (4 - モルホリノブタ - 2 - イノイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (2 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド
- 20



TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

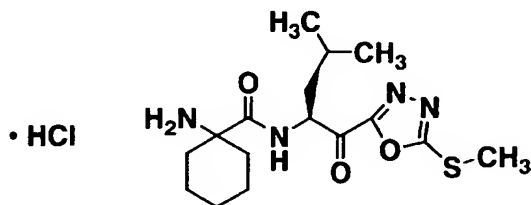
NMR(CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.91 and 6.83 (each brd, J = 9.0 Hz, 1H), 6.19 and 6.16 (each brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.44 and 5.43 (each m, 1H), 4.20-4.08 (m, 1H), 4.06 and 4.05 (each septet, J = 6.9 Hz, 1H), 3.75-3.70 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.57 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.00-1.35 (m, 11H), 1.55 and 1.54 (each d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.05 and 1.04 (each d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.99 and 0.98 (each d, J = 6.3 Hz, 3H)。

#### 実施例 14 ~ 実施例 14 (3)

- 10 参考例 9 で製造した化合物の代わりに実施例 13 (7.1)、実施例 13 (8.9)、実施例 13 (9.6) または実施例 13 (11.9) で製造した化合物を用いて、参考例 10 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

#### 15 実施例 14

1 - (1 - アミノシクロヘキシル) - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド・塩酸塩

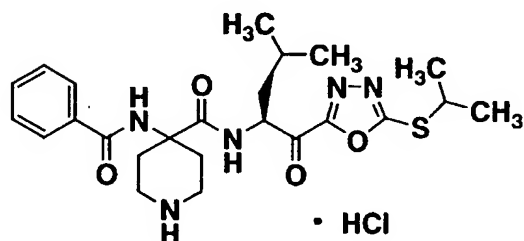


TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.79 (br, 3H), 7.90 (br, 1H), 5.42- 5.30 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.30- 1.40 (m, 13H), 1.12- 0.90 (m, 6H)。

#### 5 実施例 14 (1)

1 - (4 - ベンゾイルアミノピペリジン - 4 - イル) - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド・塩酸塩

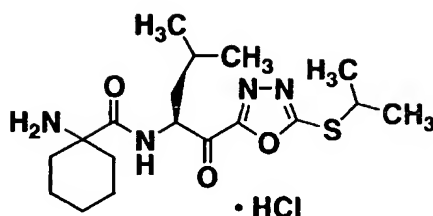


- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.72 (br, 1H), 8.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.30 (brs, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60-7.43 (m, 3H), 5.01 (m, 1H), 3.95 (septet, J = 6.9 Hz, 1H), 3.40-3.05 (m, 4H), 2.75-2.01 (m, 4H), 1.70-1.31 (m, 3H), 1.46 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.84 and 0.81 (each d, J = 5.4 Hz, each 3H)。

15

#### 実施例 14 (2)

1 - (1 - アミノシクロヘキシル) - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド・塩酸塩



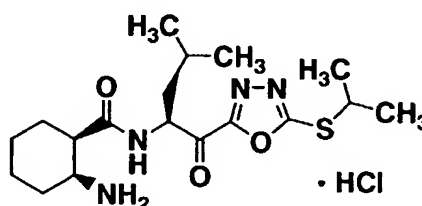
TLC: R<sub>f</sub> 0.28 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.80 (brs, 3H), 7.87 (brd, J = 6.0 Hz, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.02 (septet, J = 6.6 Hz, 1H), 2.28-1.40 (m, 19H), 1.03-0.92 (m, 6H)。

5

#### 実施例 14 (3)

1-[(1R, 2S)-2-アミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(2-(1-メチルエチルチオ)-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド・塩酸塩



10

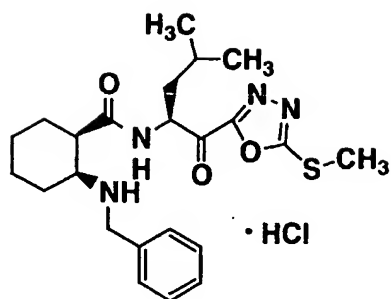
TLC: R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:1:1);

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.81 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.17-7.48 (br, 3H), 5.15-5.02 (m, 1H), 4.04-3.89 (m, 1H), 3.40-3.21 (m, 1H), 2.85-2.73 (m, 1H), 1.97-1.20 (m, 11H), 1.47 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

15

#### 実施例 15

1-[(1R, 2S)-2-ベンジルアミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-メチルチオ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド・塩酸塩



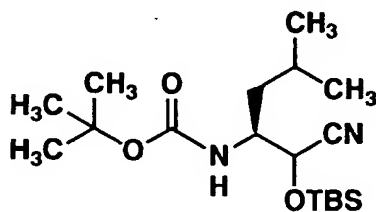
参考例 14 で製造した化合物の代わりに (2S) - 2 - アミノ - 4 - メチ  
 ル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ペ  
 ンタノール・塩酸塩、および N - ベンジルオキシカルボニル - (L) - ロイ  
 5 シンの代わりに 2 - N - ベンジル - N - t - ブトキシカルボニルアミノシク  
 ロヘキサンカルボン酸を用いて参考例 15 → 実施例 3 → 参考例 18 で示され  
 る方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  9.10-8.60 (m, 3H), 7.62-7.30 (m, 5H), 5.18-5.04 (m, 1H),  
 10 4.30-3.97 (m, 2H), 3.31-3.10 and 3.10-2.93 (each br, each 1H), 2.78 (s, 3H), 2.21-  
 1.16 (m, 11H), 0.95 and 0.94 (each d, J = 6.2 Hz, each 3H)。

#### 参考例 24

(3S) - 3 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - メチルヘキサンニ  
 15 トリル



参考例 3 で製造した化合物 (2.04 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (1  
 5 ml) 溶液にイミダゾール (1.26 g) および t - ブチルジメチルシリルクロ



ライド (2.79 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 19 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物

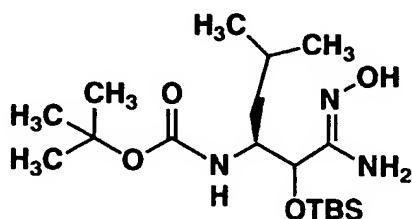
5 (3.06 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.51, 0.47 (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 4.64-4.40 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 1.80-1.40 (m, 12H), 1.05-0.84 (m, 15H), 0.25-0.10 (m, 6H)。

#### 10 参考例 2 5

3- (t-ブトキシカルボニルアミノ) - 2- (t-ブチルジメチルシリルオキシ) - 5-メチル-N'-ヒドロキシヘキサニミダミド



参考例 2 4 で製造した化合物 (4.27 g) のメタノール (36 ml) 溶液にヒ  
15 ドロキシルアミン・塩酸塩 (2.50 g) およびトリエチルアミン (5.02 ml) を  
室温で加え、混合物を 50℃ で攪拌した。

反応混合物を濃縮し、残渣に水および酢酸エチルを加えた。有機層を飽和食  
塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 20 : 1) で精

20 製し、以下の物性値を有する標題化合物 (4.44 g) を得た。

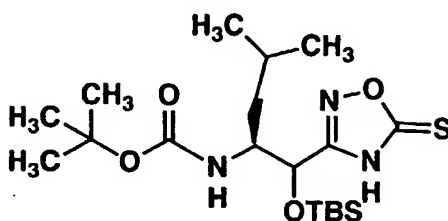
TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 6.60-6.00 and 4.86-4.42 (each m, totally 3H), 4.08-4.00 (m,  
1H), 3.90-3.70 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.42-1.15 (m, 3H), 1.00-0.85 (m, 15H), 0.16-

0.08 (m, 6H)。

### 参考例 2 6

(2S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-4-methyl-1-(5-thioxo-1,2,4-oxisazolin)-1-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-2-pentylamide



参考例 2 5 で製造した化合物 (4.43 g) のアセトニトリル (114 ml) 溶液に DBU (1,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-オン) (6.81 ml) を加え、さらにチオカルボニルジイミダゾール (TCDI) (2.23 g) を 0℃ で加え、13 時間室温で撹拌した。反応混合物を 1N 塩酸 (100 ml) にあけ、酢酸エチルで抽出し、濃縮した。残渣を 1N 水酸化ナトリウム水溶液で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄し、1N 塩酸を加え pH 2 とした。この溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (4.22 g) を得た。

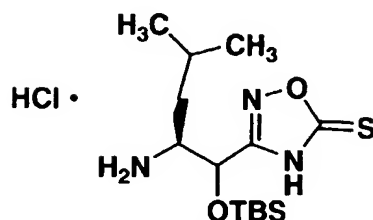
TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 6.73-5.70 (m, 1H), 4.82-3.75 (m, 2H), 1.83-1.15 (m, 3H), 1.43 and 1.39 (each s, totally 9H), 1.01-0.82 (m, 15H), 0.23-0.02 (m, 6H)。

### 参考例 2 7

(2S)-4-methyl-1-(5-thioxo-1,2,4-oxisazolin)-1-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-2-pentylamide

ン-3-イル)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ペンチル  
アミン・塩酸塩



参考例 9 で製造した化合物の代わりに参考例 26 で製造した化合物 (2.155  
5 g) を用いて参考例 10 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を  
有する標題化合物 (1.234 g) を得た。

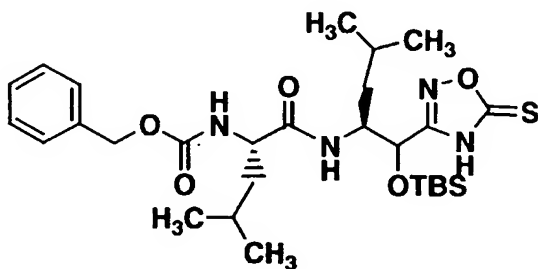
TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 8.30-8.00 (br, 3H), 5.06-4.87 (m, 1H), 3.47-3.34 (m, 1H),  
1.88-1.32 (m, 3H), 0.96-0.78 (m, 15H), 0.11 and 0.03 (each s, totally 6H)。

10

#### 参考例 28

(2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-チオキソ-1,2,4-  
オキサジアゾリン-3-イル)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-  
2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペン  
15 タンアミド



参考例 10 で製造した化合物の代わりに参考例 27 で製造した化合物 (1.10  
g) を用いて参考例 11 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を

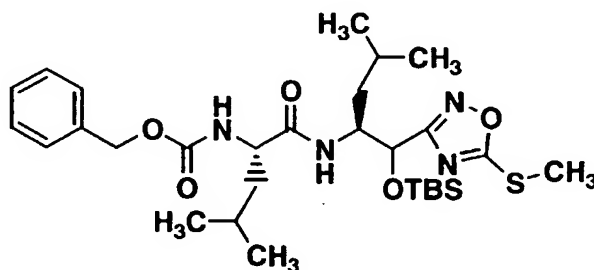
有する標題化合物 (1.10 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.27 and 0.37 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.47-7.23 (m, 5H), 6.41 and 6.22 (each brd, J = 10.2 Hz, totally 1H), 5.68-5.50 and 5.23-5.00 (each m, totally 1H), 5.36 and 5.07 (each d, J = 12.0 Hz, totally 2H), 5.16 (s, 1H), 4.88-4.64 (m, 1H), 4.45-4.28 (m, 1H), 4.14-4.02 (m, 1H), 1.85-1.30 (m, 6H), 1.03-0.78 (m, 21H), 0.15, 0.13, 0.05 and 0.03 (each s, total 6H)。

### 参考例 29

(2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-メチルチオ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



参考例 28 で製造した化合物 (347 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液にヨウ化メチル (45  $\mu$ l) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

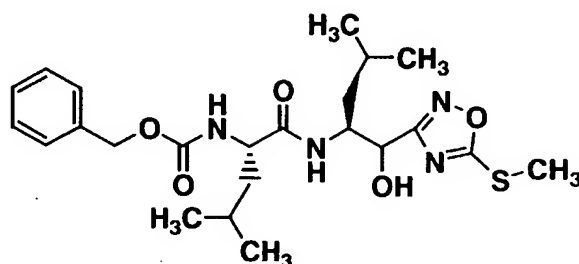
TLC : R<sub>f</sub> 0.61 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.43-7.25 (m, 5H), 6.57 and 6.21 (each brd, J = 8.7 Hz, totally 1H), 5.25 and 5.17 (each brd, J = 8.4 Hz, totally 1H), 5.09 (s, 2H), 4.90-4.81 (m, 1H),

4.51-4.25 (m, 1H), 4.24-4.06 (m, 1H), 2.73 and 2.69 (each s, totally 3H), 1.80-1.30 (m, 6H), 1.20-1.10 and 1.05-0.88 (each m, totally 21H), 0.15-0.00 (m, 6H)。

### 参考例 30

- 5 (2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-メチルチオ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-ヒドロキシ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド

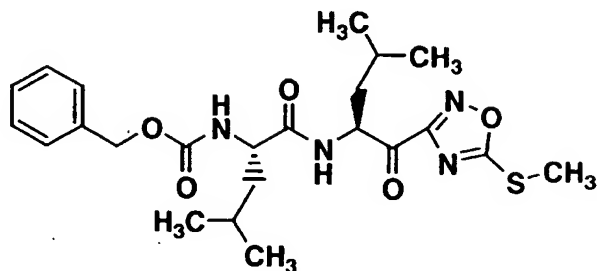


- 参考例 29 で製造した化合物 (310 mg) のテトラヒドロフラン (1 m  
10 l) 溶液に t-ブチルアンモニウムフルオリド (1.0M テトラヒドロフラン  
溶液; 0.79 ml) を室温で加え、30 分間攪拌した。反応混合物を濃縮した。  
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル =  
1:1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (242 mg) を得た。  
TLC: R<sub>f</sub> 0.16 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1);  
15 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.42-7.24 (m, 5H), 6.65 and 6.31 (each brd, J = 9.3 Hz, totally  
1H), 5.20-5.00 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.83 (brs, 1H), 4.63-4.50 and 4.43-4.32 (each m,  
totally 1H), 4.17-4.03 (m, 1H), 2.71 and 2.70 (each s, totally 3H), 2.48-2.39 (m, 1H),  
1.80-1.36 (m, 6H), 1.02-0.80 (m, 12H)。

### 20 実施例 16

(2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-メチルチオ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベン

ジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



参考例 11 で製造した化合物の代わりに参考例 30 で製造した化合物を用いて、実施例 1 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.45-7.24 (m, 5H), 6.53 (brd, J = 6.3 Hz, 1H), 5.46-5.35 (m, 1H), 5.26-5.03 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.31-4.10 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.82-1.42 (m, 6H), 1.09-0.84 (m, 12H)。

10

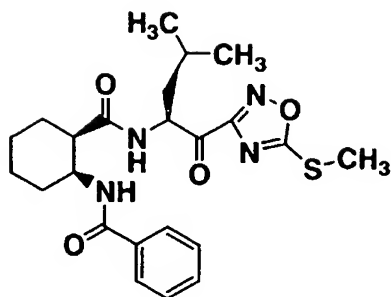
#### 実施例 16 (1) ~ 実施例 16 (9)

参考例 30 で製造した化合物の代わりに相当する化合物を用いて実施例 16 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

15

#### 実施例 16 (1)

1 - [(1R, 2S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド

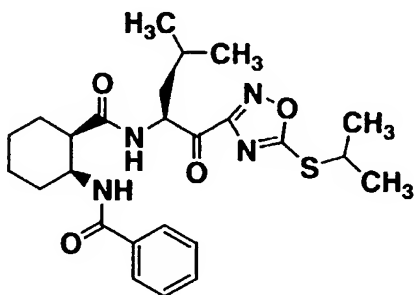


TLC : R f 0.29 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.73 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.53-7.38 (m, 3H), 7.23 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 6.21 (brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.20-1.40 (m, 11H), 0.90 and 0.83 (each d, J = 6.3 Hz, each 3H)。

#### 実施例 16 (2)

1 - [(1R, 2S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [4 -  
メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 2, 4 - オキサジアゾ  
10 ル - 3 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド

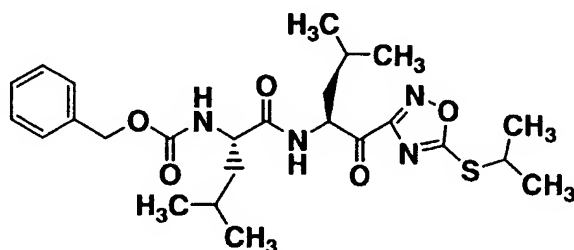


TLC : R f 0.20 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.81-7.74 (m, 2H), 7.53-7.38 (m, 3H), 7.23 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.50-5.39 (m, 1H), 4.37-4.26 (m, 1H), 4.11-3.95 (m, 1H), 2.86 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 2.17-1.40 (m, 11H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.90 and 0.85 (each d, J = 6.3 Hz, totally 6H)。

実施例 16 (3)

(2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



5

TLC: R<sub>f</sub> 0.49 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

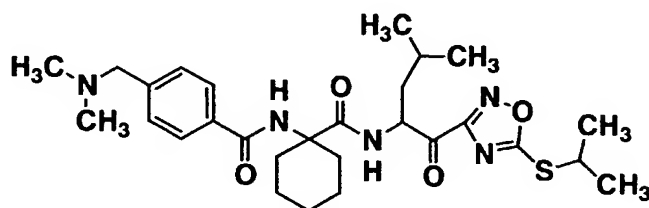
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45-7.27 (m, 5H), 6.53 (brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.47-5.38 (m, 1H), 5.22-5.04 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.29-4.17 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 1.82-1.42 (m, 6H), 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.03-0.86 (m, 12H)。

10

実施例 16 (4)

1-[1-(4-ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド

15



TLC: R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム:メタノール=9:1);

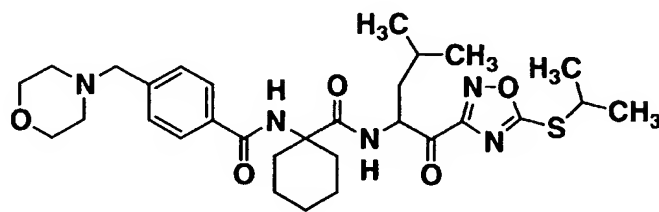
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.93 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J =



8.4 Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.39-5.32 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.37-2.18 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.86-1.32 (m, 9H), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

#### 5 実施例 16 (5)

1 - [1 - (4 - モルホリノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

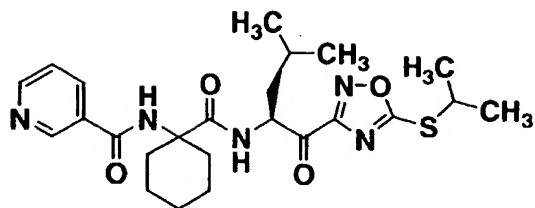
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.39-5.32 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.72 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.55 (s, 2H), 2.45 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.36-2.18 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.77-1.26 (m, 9H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

15

#### 実施例 16 (6)

1 - [1 - (ピリジン - 3 - イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド

20

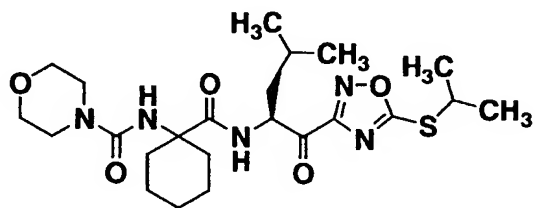


TLC : R f 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.77 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.12 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.41-5.34 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 2.34-2.19 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.81-1.26 (m, 9H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

#### 実施例 16 (7)

- 10 1 - (1 - モルホリノカルボニルアミノシクロヘキシル) - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



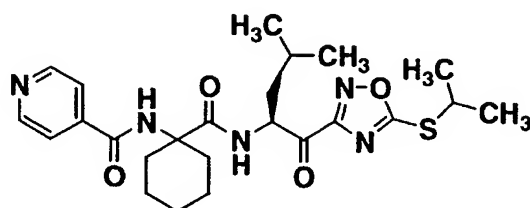
TLC : R f 0.43 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.36-5.30 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.72 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.39 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.18-1.26 (m, 13H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

#### 実施例 16 (8)

- 20 1 - [1 - (ピリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] - N

— [(2S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] - カルボキシアミド



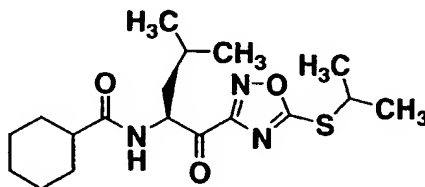
5 TLC : R f 0.51 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.78 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 2H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.41-5.34 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.82-1.24 (m, 9H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

10

#### 実施例 16 (9)

1 - シクロヘキシル - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



15

TLC : R f 0.66 (n - ヘキササン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.51-5.44 (m, 1H), 4.08-3.99 (m, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.89-1.19 (m, 13H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

## [製剤例]

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性

5 成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

・(2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル))-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド

10	.....	5.0 g
	・カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤)	..... 0.2 g
	・ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤)	..... 0.1 g
	・微結晶セルロース	..... 4.7 g

15 製剤例 2

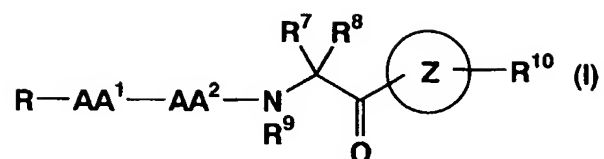
以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

・(2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル))-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド

	.....	2.0 g
	・マンニトール	..... 20 g
25	・蒸留水	..... 500 ml

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (I)



5 [式中、Rは

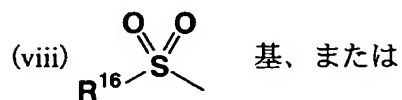
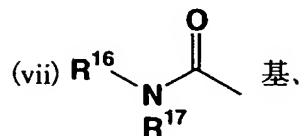
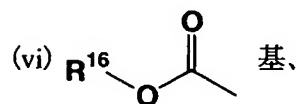
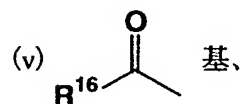
(i)水素原子、

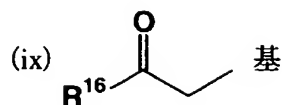
(ii)C 1～8アルキル基、

(iii)C y c A基、

(iv)ハロゲン原子、C y c A基、ニトロ基、トリフルオロメチル基およびシア

10 ノ基から選ばれる基によって置換されたC 1～8アルキル基、





を表わし、

Cyc Aは単環、二環もしくは三環式のC 3～15炭素環、または単環、二環もしくは三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／また

5 は1個の硫黄原子を含有する3～15員の複素環を表わし、

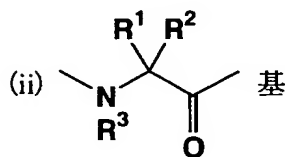
R<sup>16</sup> は

- (1) C 1～8アルキル基、
  - (2) C 2～8アルケニル基、
  - (3) C 2～8アルキニル基、
  - 10 (4) Cyc A基、または
  - (5) ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、シアノ基、Cyc A基、NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>基および-NHC(O)-Cyc A基
- から選ばれる基によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基を表わし、

15 R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>およびR<sup>19</sup>はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アルキル基を表わし、

AA<sup>1</sup> は

(i)単結合、または



20 (基中、R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> は、それぞれ同じかもしくは異なって、

(i)水素原子、

(ii)C 1～8アルキル基、

(iii) C y c A 基、または

(iv) 以下の (1) ~ (8) から選択される 1 ~ 5 個の基によって置換された C 1 ~ 8 アルキル基を表わし：

(1)  $-NR^{21}R^{22}$  基、

5 (2)  $-OR^{23}$  基、

(3)  $-SR^{24}$  基、

(4)  $-COR^{25}$  基、

(5)  $-NR^{26}CONR^{21}R^{22}$  基、

(6) グアニジノ基、

10 (7) C y c A 基、

(8)  $-NR^{26}SO_2R^{21}$  基；あるいは

$R^1$  と  $R^2$  は一緒になって C 2 ~ 8 アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または  $-NR^{20}-$  基に置き換わってもよく、該アルキレンは  $-NR^{21}R^{22}$  基または  $-OR^{23}$  基によって置換されていてもよい。）を表

15 わし、

$R^{20}$  は水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、 $-COO-$  (C 1 ~ 4 アルキル) 基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、

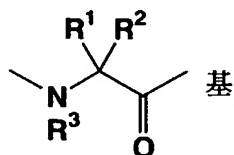
$R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$  および  $R^{26}$  は、それぞれ同じかもしくは異なって、

20 水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、 $R^{25}$  は C 1 ~ 4 アルキル基、フェニル基、 $-NR^{21}R^{22}$  基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、 $-OR^{23}$  基（基中、 $R^{23}$  は前記と同じ意味を表わす。）またはフェニル基によって置換された C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、

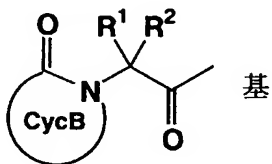
25  $R^3$  は水素原子、C 1 ~ 8 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1 ~ 8 アルキル基を表わすか、あるいは

$R^3$  は  $R^1$  と一緒になって、C 2～6 アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または  $-NR^{20}-$  基に置き換わってもよく、該アルキレンは  $-NR^{21}R^{22}$  基または  $-OR^{23}$  基によって置換されているもよい。）を表わす。）を表わすか、あるいは

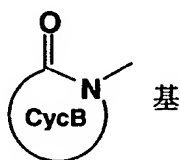
5  $AA^1$  が



を表わすとき、R と一緒になって、



（基中、

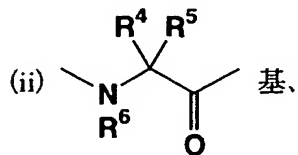


10

は、5～12員の単環もしくは二環式複素環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される基を表わし、

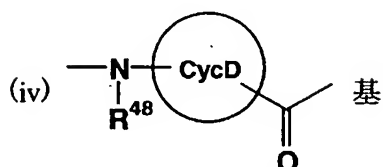
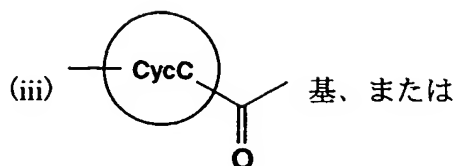
$AA^2$  は

(i) 単結合、



15





(基中、 $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ同じかもしくは異なって、

(1) 水素原子、

5 (2) C 1 ~ 8 アルキル基、

(3) C y c A 基、または

(4) 以下の (a) ~ (h) から選ばれる 1 ~ 5 個の基によって置換された

C 1 ~ 8 アルキル基を表わし：

(a)  $-NR^{41}R^{42}$  基、

10 (b)  $-OR^{43}$  基、

(c)  $-SR^{44}$  基、

(d)  $-COR^{45}$  基、

(e)  $-NR^{46}CONR^{41}R^{42}$  基、

(f) グアニジノ基、

15 (g) C y c A 基、

(h)  $-NR^{46}SO_2R^{41}$  基；あるいは

$R^4$  と  $R^5$  は一緒になって C 2 ~ 8 アルキレン基 (基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または  $-NR^{40}-$  基に置き換わってもよく、該アルキレンは  $-NR^{41}R^{42}$  基または  $-OR^{43}$  基によって置換されていてもよい。) を表

20 わし、

$R^{40}$  は水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、 $-COO-$  (C 1 ~ 4 アルキル) 基、

フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4 アルキル基を表わし、

- 5 R<sup>41</sup>、R<sup>42</sup>、R<sup>43</sup>、R<sup>44</sup> およびR<sup>46</sup> は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1～4 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4 アルキル基を表わし、R<sup>45</sup> はC 1～4 アルキル基、フェニル基、 $-NR^{41}R^{42}$  基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、 $-OR^{43}$  基（基中、R<sup>43</sup> は前記と同じ意味を表わす。）またはフェニル基によって置換されたC 1～4 アルキル基を表わし、

- 10 R<sup>6</sup> は水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～8 アルキル基を表わすか、あるいは

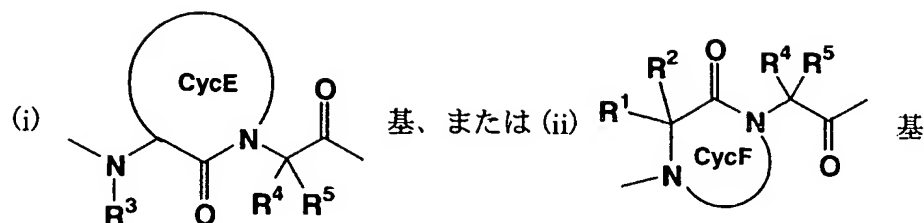
R<sup>6</sup> はR<sup>4</sup> と一緒になってC 2～6 アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{40}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{41}R^{42}$  基または $-OR^{43}$  基によって置換されていてもよい。）を表わし、

- 15 R<sup>48</sup> は水素原子、C 1～4 アルキル基、フェニル基もしくはフェニル基によって置換されたC 1～4 アルキル基を表わすか、またはAA<sup>1</sup>が単結合のとき、Rと一緒にC 2～6 アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{47}-$ 基（基中、R<sup>47</sup> 基は水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わす。）に置き換わってもよい。）を表わし、

- 20 C y c Cは3～17 員の単環または二環式複素環を表わし、

C y c DはC 3～14 の単環もしくは二環式炭素環、または3～14 員の単環もしくは二環式複素環を表わす。）を表わすか、あるいは、

AA<sup>2</sup>はAA<sup>1</sup> と一緒になって、



(基中、C y c Eは4～18員の単環または二環式複素環を表わし、

C y c Fは5～8員の単環式複素環を表わし、

その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)を表わし、

5 R⁷ およびR⁸ は、それぞれ同じかもしくは異なって、

(i)水素原子、

(ii)C 1～8アルキル基、

(iii)C y c A基、または

(iv)以下の(1)～(8)から選ばれる1～5個の基によって置換されたC 1

10 ～8アルキル基を表わし：

(1) -NR⁶¹R⁶² 基、

(2) -OR⁶³ 基、

(3) -SR⁶⁴ 基、

(4) -COR⁶⁵ 基、

15 (5) -NR⁶⁶CONR⁶¹R⁶² 基、

(6) グアニジノ基、

(7) C y c A基、

(8) -NR⁶⁶SO₂R⁶¹ 基；あるいは

R⁷ とR⁸ は一緒になってC 2～8アルキレン基(基中の炭素原子の一つは酸

20 素原子、硫黄原子または-NR⁶⁰-基に置き換わってもよく、該アルキレン

は-NR⁶¹R⁶² 基または-OR⁶³ 基によって置換されていてもよい。)を表

わし、

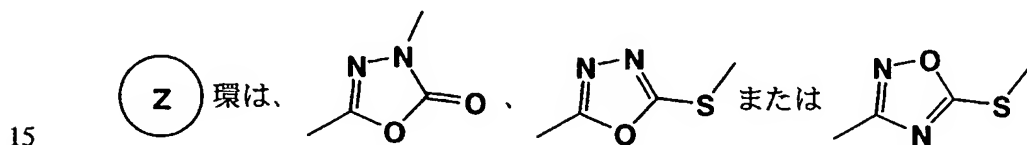
R⁶⁰は水素原子、C 1～4アルキル基、-COO-(C 1～4アルキル) 基、

フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

- 5  $R^{61}$ 、 $R^{62}$ 、 $R^{63}$ 、 $R^{64}$  および  $R^{66}$  は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、 $R^{65}$  はC 1～4アルキル基、フェニル基、 $-NR^{61}R^{62}$  基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、 $-OR^{63}$  基（基中、 $R^{63}$  は前記と同じ意味を表わす。）またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

- 10  $R^9$  は水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わすか、あるいは

$R^9$  は $R^7$  と一緒になってC 2～6アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{60}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{61}R^{62}$  基または $-OR^{63}$  基によって置換されていてもよい。）を表わし、



を表わし、

$R^{10}$  は

- (i) C 1～8アルキル基、
- (ii) C 2～8アルケニル基、
- 20 (iii) C y c A基、
- (iv)  $-COR^{71}$  基、または
- (v) C y c A基、グアニジノ基、 $-COR^{71}$  基、 $-NR^{72}R^{73}$  基、 $-OR^{74}$  基、シアノ基および $-P(O)(OR^{78})_2$ 基から選択される1～3個の基によって置換されたC 1～8アルキル基

(基中、 $R^{71}$  は

(1) C 1～4 アルキル基、

(2) C 1～4 アルコキシ基、

(3) C y c A 基、

5 (4) -O-C y c A 基、

(5) -N $R^{72}$  $R^{73}$  基、

(6) C y c A 基によって置換された C 1～4 アルキル基、

(7) C y c A 基によって置換された C 1～4 アルコキシ基、または

(8) 水酸基

10 を表わし、

$R^{72}$  および  $R^{73}$  は、それぞれ同じかもしくは異なって水素原子、C 1～8 アルキル基、C y c A 基、または C y c A 基によって置換された C 1～8 アルキル基を表わし、

$R^{74}$  は

15 (1) 水素原子、

(2) C 1～8 アルキル基、

(3) C y c A 基、

(4) -S i  $R^{75}$   $R^{76}$   $R^{77}$  基 (基中、 $R^{75}$ 、 $R^{76}$  および  $R^{77}$  はそれぞれ同じかもしくは異なって、C 1～8 アルキル基、フェニル基またはフェニル基に

20 よって置換された C 1～8 アルキル基を表わす。) によって置換された C 1～8 アルキル基、または

(5) C y c A 基によって置換された C 1～8 アルキル基を表わし、

$R^{78}$  は C 1～8 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1～8 アルキル基を表わす；

25 ただし、R、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{16}$  基中の C y c A 基は、それぞれ同じかもしくは異なってもよく、さらに C y c A、C y c B、

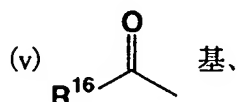
Cyc C、Cyc D、Cyc EおよびCyc Fは、それぞれ独立して1～5個のR<sup>27</sup>基によって置換されていてもよい：

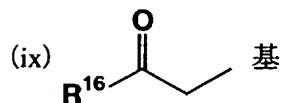
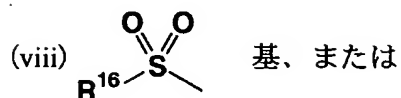
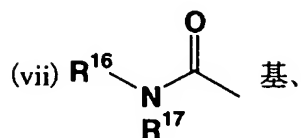
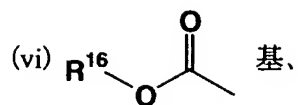
R<sup>27</sup>基は

- (1) C<sub>1</sub>～8アルキル基、
- 5 (2) ハロゲン原子、
- (3) -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>基、
- (4) -OR<sup>13</sup>基、
- (5) C<sub>5</sub>～10の単環もしくは二環式炭素環、
- (6) ニトロ基、
- 10 (7) トリフルオロメチル基、
- (8) シアノ基、
- (9) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、
- (10) -SR<sup>14</sup>基、
- (11) -COR<sup>15</sup>基、
- 15 (12) オキソ基、
- (13) -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>基、
- (14) -OCF<sub>3</sub>基、または
- (15) 以下の(a)～(m)から選択される1～5個の基によって置換されたC<sub>1</sub>～8アルキル基：
- 20 (a) ハロゲン原子、
- (b) -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>基、
- (c) -OR<sup>13</sup>基、
- (d) C<sub>5</sub>～10の単環もしくは二環式炭素環、
- (e) ニトロ基、
- 25 (f) トリフルオロメチル基、
- (g) シアノ基、

- (h) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、  
 (j)  $-SR^{14}$  基、  
 (k)  $-COR^{15}$  基、  
 (l)  $-SO_2R^{15}$  基、または  
 5 (m)  $-OCF_3$  基；  
 (基中、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、  
 C 1～4アルキル基、 $-COO-$  (C 1～4アルキル) 基、フェニル基または  
 フェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、  
 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1～4  
 10 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アル  
 キル基を表わし、  
 $R^{15}$  はC 1～4アルキル基、フェニル基、 $-NR^{11}R^{12}$  基 (基中、すべての  
 記号は前記と同じ意味を表わす。)、 $-OR^{13}$  基 (基中、 $R^{13}$  は前記と同じ意  
 味を表わす。) またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表  
 15 わす。]
- で示されるオキサゾール誘導体、またはその非毒性塩。

2. Rが、  
 (i) 水素原子、  
 20 (ii) C 1～8アルキル基、  
 (iii) Cyc A基、  
 (iv) Cyc A基またはニトロ基によって置換されたC 1～8アルキル基、





5 を表わし、

$R^{16}$  が

- (1) C 1～8 アルキル基、
- (2) C 2～8 アルケニル基、
- (3) C 2～8 アルキニル基、

10 (4) C y c A 基、

(5) C y c A 基または  $-NHC(O)-C y c A$  基によって置換された C 1～8 アルキル基、

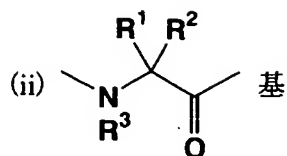
(6) C y c A 基によって置換された C 2～8 アルケニル基、または

(7) C y c A 基によって置換された C 2～8 アルキニル基を表わし、

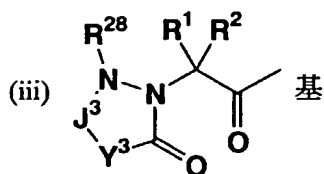
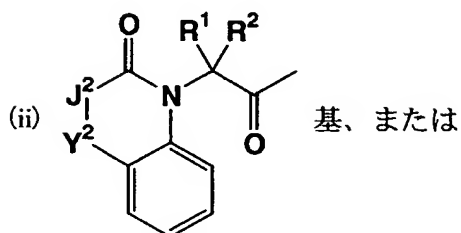
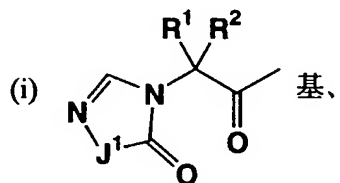
15  $AA^1$  が

(i) 単結合、





またはRと一緒にあって



5

(基中、J<sup>1</sup> は酸素原子、硫黄原子、-NR<sup>29</sup>-基 (基中、R<sup>29</sup> は水素原子、C 1～4アルキル基、C y c A基またはC y c A基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わす。)、C 1～3アルキレン基またはC 2～3アルケニレン基を表わし、

10 J<sup>2</sup> は単結合またはC 1～2アルキレン基を表わし、

Y<sup>2</sup> は-N=CH-基、-CH=N-基またはC 1～2アルキレン基を表わし、

J<sup>3</sup> はカルボニル基またはC 1～3アルキレン基を表わし、

Y<sup>3</sup> はC 1～3アルキレン基、酸素原子または-NR<sup>29</sup>-基 (基中、R<sup>29</sup> は

前記と同じ意味を表わす。)を表わし、

$R^{28}$  は水素原子、C 1～4アルキル基、C y c A基またはC y c A基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わすか、または

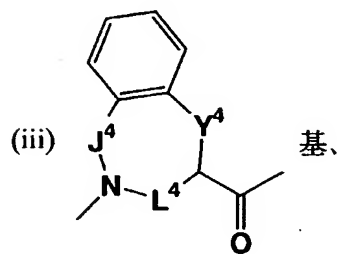
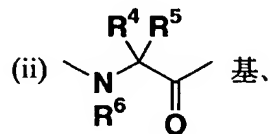
$R^{28}$  は $R^1$  と一緒になってC 2～4アルキレン基を表わし、

5 その他の記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わし、

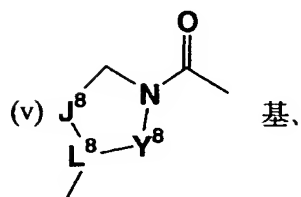
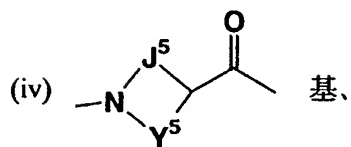
それぞれの環は1～5個の $R^{27}$ によって置換されていてもよい。)を表わし、

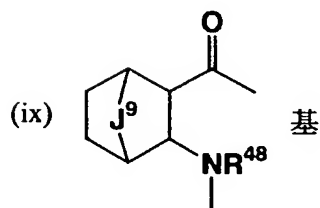
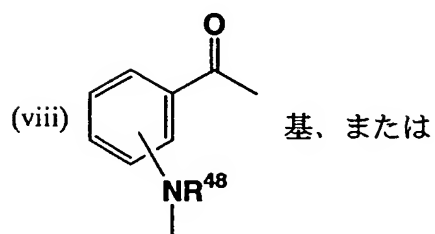
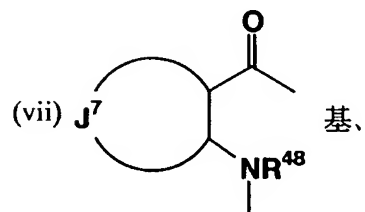
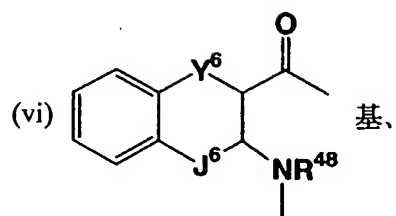
AA<sup>2</sup>基が

(i)単結合、



10





- 5 (基中、 $J^4$ 、 $Y^4$ 、 $L^4$  はそれぞれ同じかもしくは異なって、単結合または C 1～3 アルキレン基を表わし (ただし、 $J^4$ 、 $Y^4$ 、 $L^4$  が同時に単結合を表わすことはないものとする。)、  
 $J^5$  は C 1～6 アルキレン基を表わし、  
 $Y^5$  は単結合、C 1～3 アルキレン基または  $-NR^{67}-$  基 (基中、 $R^{67}$  は水素原子、C 1～4 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1～4 アルキル基を表わす。) を表わし、
- 10

$J^8$  はC 1～5 アルキレン基(基中の炭素原子の一つは酸素原子に置き換わってもよい。)を表わし、

$Y^8$  は単結合またはC 1～4 アルキレン基を表わし、

$L^8$  は-N-基、または-CH-基を表わし、

- 5  $J^6$  および $Y^6$  は、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合またはC 1～3 アルキレン基を表わし(ただし、 $J^6$  および $Y^6$  が同時に単結合を表わすことはないものとする。)、

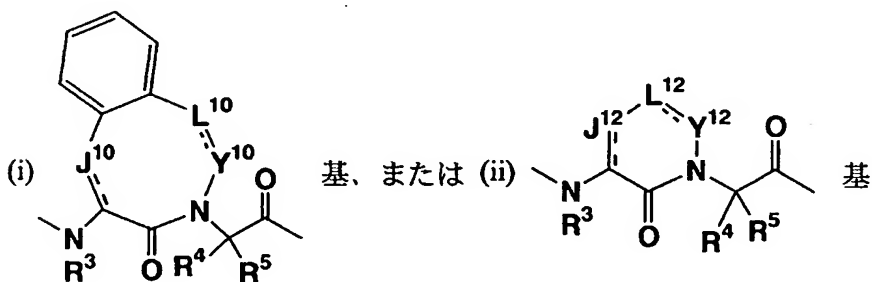
$J^7$  はC 1～6 アルキレン基(基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または-NR<sup>67</sup>-基(基中、R<sup>67</sup> は前記と同じ意味を表わす。)に置き換わって

- 10 もよい。)を表わし、

$J^9$  はC 1～3 アルキレン基、酸素原子、硫黄原子または-NR<sup>67</sup>-基(基中、R<sup>67</sup> は前記と同じ意味を表わす。)を表わし、

それぞれの環は1～5個のR<sup>27</sup>によって置換されていてもよい。)であるか、

- 15 AA<sup>2</sup> がAA<sup>1</sup> と一緒になって、



(基中、

は単結合または二重結合を表わし、

- 20  $J^{10}$  および $Y^{10}$  は、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合またはC 1～

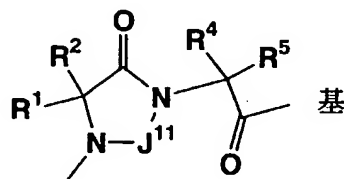
3 アルキレン基を表わし、

$L^{10}$  は単結合、C 1～3 アルキレン基、 $-NR^{57}$  基（基中、 $R^{57}$  は水素原子、C 1～4 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1～4 アルキル基を表わす。）、 $-N=$ 基、酸素原子または  $-S(O)_p$  基（基中、 $p$  は 0 または 1～2 の整数を表わす。）を表わし、

5  $J^{12}$  および  $Y^{12}$  は、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合または C 1～3 アルキレン基を表わし、

$L^{12}$  は C 1～3 アルキレン基、 $-NR^{57}$  基（基中、 $R^{57}$  は前記と同じ意味を表わす。）、 $-N=$ 基、 $=N-$ 基、酸素原子または  $-S(O)_p$  基（基中、 $p$  は前記と同じ意味を表わす。）を表わし、

10 その他の記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。）であり、  
それぞれの環は 1～5 個の  $R^{27}$  によって置換されていてもよい。  
 $AA^2$  と  $AA^1$  が一緒になって、



15 （基中、 $J^{11}$  はカルボニル基または C 2～4 アルキレン基を表わし、その他の記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。）であり、

CycA 基中の  $R^{27}$  が

(1) C 1～8 アルキル基、

(2) ハロゲン原子、

20 (3)  $-NR^{11}R^{12}$  基、

(4)  $-OR^{13}$  基、

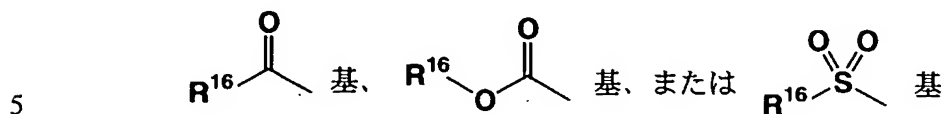
(5) フェニル基、

(6) ニトロ基、

- (7) トリフルオロメチル基、
- (8) シアノ基、
- (9) テトラゾール基、
- (10)  $-SR^{14}$  基、
- 5 (11)  $-COR^{15}$  基、
- (12) オキシ基、または
- (13) 以下の (a) ~ (k) から選択される 1 ~ 5 個の基によって置換された C 1 ~ 8 アルキル基：
- (a) ハロゲン原子、
- 10 (b)  $-NR^{11}R^{12}$  基、
- (c)  $-OR^{13}$  基、
- (d) フェニル基、
- (e) ニトロ基、
- (f) トリフルオロメチル基、
- 15 (g) シアノ基、
- (h) テトラゾール基、
- (j)  $-SR^{14}$  基、または
- (k)  $-COR^{15}$  基
- (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) を表わし、
- 20  $R^{10}$  が
- (i) C 1 ~ 8 アルキル基、
- (ii) Cyc A 基、
- (iii)  $-COR^{71}$  基、または
- (iv) Cyc A 基、グアニジノ基、 $-COR^{71}$  基、 $-NR^{72}R^{73}$  基または
- 25  $OR^{74}$  によって置換された C 1 ~ 8 アルキル基
- (基中、すべての記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。)

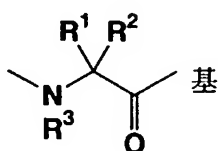
である請求の範囲 1 に記載の化合物、またはその非毒性塩。

3. R が、C 1 ～ 8 アルキル基、C y c A 基もしくはニトロ基によって置換された C 1 ～ 8 アルキル基、



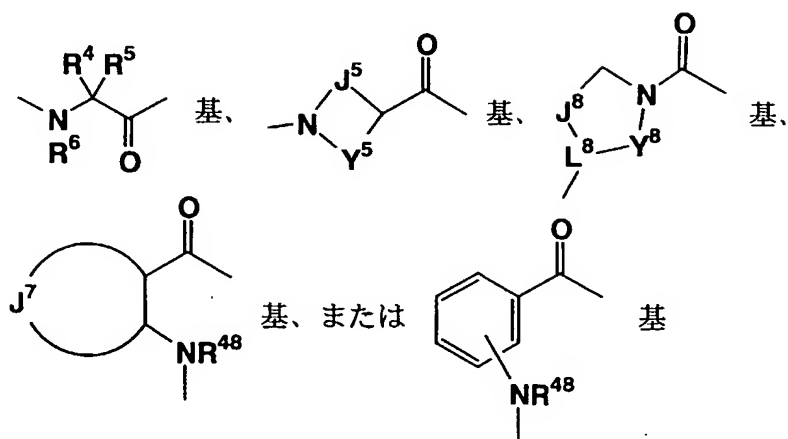
であり、

AA<sup>1</sup> が単結合、または



であり、

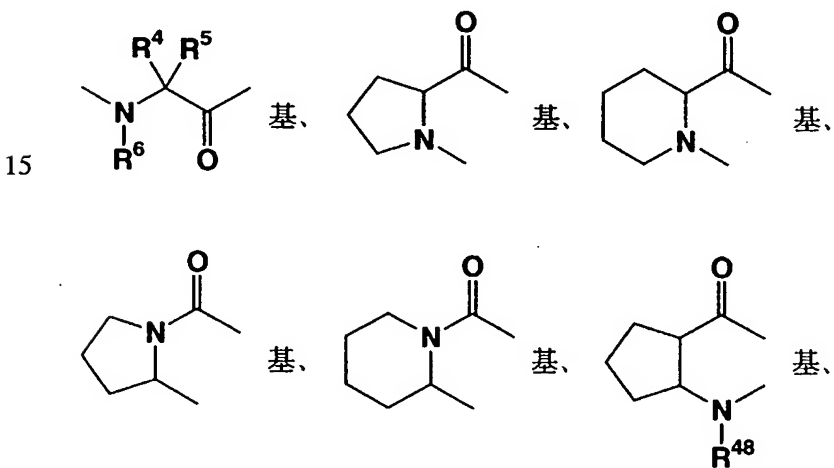
10 AA<sup>2</sup> が単結合、



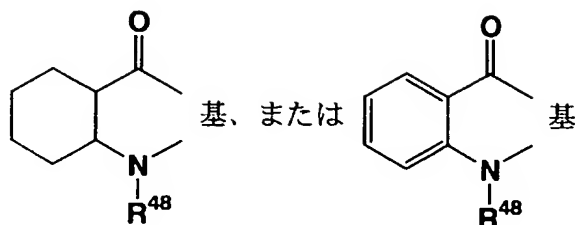
である請求の範囲 2 に記載の化合物、またはその非毒性塩。

4. R<sup>16</sup> が、C 1 ～ 8 アルキル基、C 2 ～ 8 アルケニル基、C 2 ～ 8 アル

- キニル基、CycA基、またはCycA基によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基もしくはC2～8アルキニル基であり、CycA基が単環もしくは二環式のC5～10の炭素環アリールまたはその一部もしくは全部が飽和した環、または単環もしくは二環式の1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～10員の複素環アリールまたはその一部もしくは全部が飽和した環であり、
- R<sup>1</sup> が水素原子、C1～8アルキル基、フェニル基、またはNH<sub>2</sub>基、C1～4アルコキシ基、SH基、SCH<sub>3</sub>基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、COOH基、CONH<sub>2</sub>基、グアニジノ基、イミダゾールもしくはインドール
- 10 で置換されたC1～8アルキル基であり、かつR<sup>2</sup> が水素原子であるか、あるいはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒になってC3～6アルキレン基を表わし、
- R<sup>3</sup> が水素原子またはC1～4アルキル基であるか、あるいはR<sup>3</sup>とR<sup>1</sup>が一緒になってC2～4アルキレン基を表わし、
- AA<sup>2</sup>が、単結合、







を表わし、

$R^4$ が水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、または $NH_2$ 基、C 1～4アルコキシ基、SH基、 $SCH_3$ 基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、

- 5 COOH基、 $CONH_2$ 基、グアニジノ基、イミダゾールもしくはインドールで置換されたC 1～8アルキル基であり、かつ $R^5$ が水素原子であるか、あるいは $R^4$ と $R^5$ が一緒になってC 3～6アルキレン基を表わし、

$R^6$ が水素原子またはC 1～4アルキル基であるか、あるいは $R^6$ と $R^4$ が一緒になってC 2～4アルキレン基を表わし、

- 10  $R^{48}$ が水素原子またはC 1～4アルキル基であり、

$R^7$ が水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、または $NH_2$ 基、C 1～4アルコキシ基、SH基、 $SCH_3$ 基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、COOH基、 $CONH_2$ 基、グアニジノ基、イミダゾールもしくはインドールで置換されたC 1～8アルキル基であり、かつ $R^8$ が水素原子であるか、ある

- 15 いは $R^7$ と $R^8$ が一緒になってC 3～6アルキレン基を表わし、

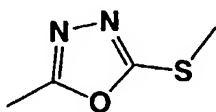
$R^9$ が水素原子またはC 1～4アルキル基であるか、あるいは $R^9$ と $R^7$ が一緒になってC 2～4アルキレン基を表わす請求の範囲3に記載の化合物、またはその非毒性塩。

- 20 5.  $R^{16}$ が、ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、シアノ基、および $NR^{18}R^{19}$ から選択される基によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、またはC 2～8アルキニル基である請求の範囲1に記載の化合物、またはその非毒性塩。

6.  $R^{16}$ が(1) 1～5個の置換基 $R^{27}$ を有するCycA基、または  
 (2) 1～5個の置換基 $R^{27}$ を有するCycA基で置換されているC1～8  
 アルキル基、C2～8アルケニル基、またはC2～8アルキニル基
- 5 (ただし(1)、(2)中の $R^{27}$ 基のうち少なくとも1個は、  
 (i) C5～10の単環もしくは二環式炭素環、  
 (ii) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、  
 (iii)  $-SO_2R^{15}$ 基、(iv)  $-OCF_3$ 基、および  
 (v) (a) ハロゲン原子、(b)  $-NR^{11}R^{12}$ 基、(c)  $-OR^{13}$ 基、(d) C  
 10 5～10の単環もしくは二環式炭素環、(e) ニトロ基、(f) トリフルオロ  
 メチル基、(g) シアノ基、(h) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、  
 (j)  $-SR^{14}$ 基、(k)  $-COR^{15}$ 基、(l)  $-SO_2R^{15}$ 基および(m)  
 $-OCF_3$ 基から選択される1～5個の基によって置換されたC1～8アル  
 キル基(ただし、少なくとも1個はC5～10の単環もしくは二環式炭素環、  
 15 5～10員の単環もしくは二環式複素環、 $-SO_2R^{15}$ 基および $-OCF_3$ 基  
 から選択される基である。)から選択される基である。)である請求の範囲1  
 記載の化合物、またはその非毒性塩。
7.  $R^{10}$ がC1～8アルケニル基、またはCycA基、グアニジノ基、CO  
 20  $R^{71}$ 基、 $NR^{72}R^{73}$ 基、 $OR^{74}$ 基、シアノ基および $P(O)(OR^{78})_2$ か  
 ら選択される1～3個の基によって置換されたC1～8アルキル基(ただし、  
 置換基が一つするとき、CycA基、グアニジノ基、 $COR^{71}$ 基、 $NR^{72}R^{73}$   
 基、 $OR^{74}$ 基ではないものとする。)である請求の範囲1記載の化合物、また  
 はその非毒性塩。
- 25
8.  $AA^1$ が単結合であり、 $R^{48}$ とRが一緒になって表わす基がC2～6アル

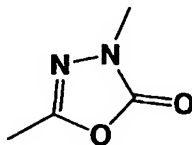
キレン基（基中の炭素原子のひとつは $-NR^{47}-$ 基（基中、 $R^{47}$ は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。）、酸素原子または硫黄原子に置き換わってもよい。）である請求の範囲 1 記載の化合物、またはその非毒性塩。

5 9. Z環が



である請求の範囲 1 記載の化合物、またはその非毒性塩。

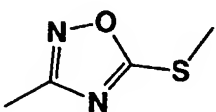
10 10. Z環が



10

である請求の範囲 1 記載の化合物、またはその非毒性塩。

11 11. Z環が



15 である請求の範囲 1 記載の化合物、またはその非毒性塩。

12 12. 化合物が、

(1) (2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2

ーベンチル]ー2ーベンジルオキシカルボニルアミノー4ーメチルペンタン  
アミド、

(2) 1ー[(1R, 2S)ー2ーベンゾイルアミノシクロヘキシル]ーN  
ー[(2S)ー4ーメチルー1ー(5ー(1ーメチルエチルチオ)ー1, 3,  
5 4ーオキサジアゾールー2ーイル)ー1ーオキソー2ーベンチル]カルボキ  
シアミド、

(3) (2S)ーNー[(2S)ー4ーメチルー1ー(5ーメチルチオー1,  
3, 4ーオキサジアゾールー2ーイル)ー1ーオキソー2ーベンチル]ー2  
ーベンジルオキシカルボニルアミノー4ーメチルペンタンアミド、

10 (4) 1ー[(1R, 2S)ー2ーベンゾイルアミノシクロヘキシル]ーN  
ー[(2S)ー4ーメチルー1ー(5ーメチルチオー1, 3, 4ーオキサジア  
ゾールー2ーイル)ー1ーオキソー2ーベンチル]カルボキシアミド、

(5) (2S)ーNー[(2S)ー1ー(5ーベンジルチオー1, 3, 4ー  
オキサジアゾールー2ーイル)ー4ーメチルー1ーオキソー2ーベンチル]  
15 ー2ーベンジルオキシカルボニルアミノー4ーメチルペンタンアミド、

(6) 1ー[(1R, 2S)ー2ーベンゾイルアミノシクロヘキシル]ーN  
ー[(2S)ー1ー(5ーベンジルチオー1, 3, 4ーオキサジアゾールー2  
ーイル)ー4ーメチルー1ーオキソー2ーベンチル]カルボキシアミド、

(7) 1ー[(1R, 2S)ー2ーベンゾイルアミノシクロヘキシル]ーN  
20 ー[(2S)ー1ー(5ーメチルチオー1, 3, 4ーオキサジアゾールー2ー  
イル)ー1ーオキソー2ーヘキシル]カルボキシアミド、

(8) 1ー[(1R, 2S)ー2ーベンゾイルアミノシクロヘキシル]ーN  
ー[(2S)ー1ー(5ーメチルチオー1, 3, 4ーオキサジアゾールー2ー  
イル)ー1ーオキソー4ーフェニルー2ーブチル]カルボキシアミド、

25 (9) (2S)ーNー[(2S)ー1ー(5ーメチルチオー1, 3, 4ーオ  
キサジアゾールー2ーイル)ー1ーオキソー2ーヘキシル]ー2ーベンジル

- オキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (10) (2 S) - N - [(2 S) - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 - ブチル] - 4 - メチル - 2 - ペンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド、
- 5 (11) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (キノキサリン - 2 - イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (12) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (ナフタレン - 2 - イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル],
- 10 (13) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 15 (14) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - メトキシベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 20 (15) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - ニトロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (16) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - クロロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキ
- 25

シアミド、

(17) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - フェニルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキ

5 シアミド、

(18) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - フルオロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

10 (19) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (ピリジン - 2 - イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

(20) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - t - ブチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

(21) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (2 - メチルチオピリジン - 3 - イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

(22) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (2 - フルオロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

(23) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (2 - クロロピリジン - 5 - イルカルボ

ニルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

(24) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (ナフタレン - 1 - イルメチルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

(25) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンジルカルボニルアミノシクロヘキシル] -N- [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

(26) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - フェネチルカルボニルアミノシクロヘキシル] -N- [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

(27) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - アセチルアミノシクロヘキシル] -N- [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

(28) 1 - [(2 S) - N - フェネチルピペリジン - 2 - イル] -N- [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

(29) 1 - [(2 S) - N - (3 - フェニルプロピル) ピペリジン - 2 - イル] -N- [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

(30) 1 - [(2 S) - N - (4 - フェニルブチル) ピペリジン - 2 - イル]

- N- [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサ  
 ジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、  
 (31) 1 - [(2 S) - N - フェネチルピペリジン - 2 - イル] - N - [(2  
 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オ  
 5 キサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミ  
 ド、  
 (32) 1 - [(2 S) - N - (3 - フェニルプロピル) ピペリジン - 2 - イ  
 ル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) -  
 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル]  
 10 カルボキシアミド、  
 (33) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - シアノベンゾイルアミノ) シクロ  
 ヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3,  
 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキ  
 シアミド、  
 15 (34) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - ジメチルアミノベンゾイルアミノ)  
 シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1,  
 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カル  
 ボキシアミド、  
 (35) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - フルオロベンゾイルアミノ) シク  
 20 ロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチル  
 チオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペ  
 ンチル] カルボキシアミド、  
 (36) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - クロロベンゾイルアミノ) シクロ  
 ヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチ  
 25 オ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペン  
 チル] カルボキシアミド、



- (37) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - メトキシベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 5 (38) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - シアノベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (39) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - ジメチルアミノベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 10 (40) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (N - ベンゾイル - N - メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 15 (41) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 20 (42) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (2 - アミノピリジン - 5 - イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 25 (43) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (2 - アミノピリジン - 5 - イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ

－ 1, 3, 4－オキサジアゾール－ 2－イル)－ 1－オキソ－ 2－ペンチル]  
カルボキシアミド、

(44) 1－ [(1 R, 2 S)－ 2－ベンゾイルアミノシクロヘキシル]－ N  
－ [(2 S)－ 4－メチル－ 1－ (5－ t－ブトキシカルボニルメチルチオ－

5 1, 3, 4－オキサジアゾール－ 2－イル)－ 1－オキソ－ 2－ペンチル]  
カルボキシアミド、

(45) (2 S)－ N－ [(2 S)－ 4－メチル－ 1－ (5－ t－ブトキシカル  
ボニルメチルチオ－ 1, 3, 4－オキサジアゾール－ 2－イル)－ 1－オ  
キソ－ 2－ペンチル]－ 4－メチル－ 2－ベンジルオキシカルボニルアミノ

10 ペンタンアミド、

(46) 1－ [(1 R, 2 S)－ 2－ (4－ジメチルアミノメチルベンゾイル  
アミノ)シクロヘキシル]－ N－ [(2 S)－ 4－メチル－ 1－ (5－ (1－  
メチルエチルチオ)－ 1, 3, 4－オキサジアゾール－ 2－イル)－ 1－オ  
キソ－ 2－ペンチル]カルボキシアミド、

15 (47) 1－ [(1 R, 2 S)－ 2－ (4－ジメチルアミノメチルベンゾイル  
アミノ)シクロヘキシル]－ N－ [4－メチル－ 1－ (5－メチルチオ－ 1,  
3, 4－オキサジアゾール－ 2－イル)－ 1－オキソ－ 2－ペンチル]カル  
ボキシアミド、

(48) 1－ [(1 R, 2 S)－ 2－ (4－ジメチルアミノメチル－ 2－フル  
20 オロベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]－ N－ [4－メチル－ 1－ (5－  
(1－メチルエチルチオ)－ 1, 3, 4－オキサジアゾール－ 2－イル)－  
1－オキソ－ 2－ペンチル]カルボキシアミド、

(49) 1－ [(1 R, 2 S)－ 2－ (4－ジメチルアミノメチル－ 2－フル  
オロベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]－ N－ [4－メチル－ 1－ (5－  
25 メチルチオ－ 1, 3, 4－オキサジアゾール－ 2－イル)－ 1－オキソ－ 2  
－ペンチル]カルボキシアミド、

- (50) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロペンチル] - N  
- [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3,  
4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキ  
シアミド、
- 5 (51) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロペンチル] - N  
- [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジア  
ゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (52) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (2 - ジメチルアミノメチルベンゾイル  
アミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1,  
10 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カル  
ボキシアミド、
- (53) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (2 - ジメチルアミノメチルベンゾイル  
アミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエ  
チルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2  
15 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (54) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (3 - ジメチルアミノメチルベンゾイル  
アミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1,  
3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カル  
ボキシアミド、
- 20 (55) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (3 - ジメチルアミノメチルベンゾイル  
アミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエ  
チルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2  
- ペンチル] カルボキシアミド、
- (56) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N  
25 - [1 - (5 - (2 - ジメチルアミノエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジ  
アゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキ

シアミド、

(57) (2 S) - N - [1 - (5 - (2 - ジメチルアミノエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] - 4 - メチル - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミ

5 ド、

(58) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (2 - ジメチルアミノメチル - 4 - フルオロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

10 (59) (2 S) - N - [3 - シクロプロピル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プロピル] - 4 - メチル - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド、

(60) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [3 - シクロプロピル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジア  
15 ゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プロピル] カルボキシアミド、

(61) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (2 - ジメチルアミノメチル - 4 - フルオロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

20 (62) 1 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

(63) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [2 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソエチル] カルボキシアミド、  
25

(64) (2 S) - N - [2 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾ

- ール-2-イル)-2-オキソエチル]-2-ベンジルオキシカルボニルア  
ミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (65) 1-[(1R, 2S)-2-(4-ジメチルアミノメチル-3-フル  
オロベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-(5-  
5 (1-メチルエチルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-  
1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、
- (66) (2S)-N-[(2S)-4-メトキシ-1-(5-メチルチオ-  
1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ブチル]-  
4-メチル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド、
- 10 (67) 1-[(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N  
-[(2S)-4-メトキシ-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オキサジ  
アゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ブチル]カルボキシアミド、
- (68) 1-ベンゾイルアミノシクロヘキシル-N-[(2S)-4-メチル  
-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1  
15 -オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、
- (69) 1-[(1R, 2S)-2-(4-ジメチルアミノメチル-2-フル  
オロベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1  
-(5-(1-メチルエチルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-  
イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、
- 20 (70) 1-[1-モルホリノカルボニルアミノシクロヘキシル]-N-[(2  
S)-4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1, 3, 4-オ  
キサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミ  
ド、
- (71) 1-(1-モルホリノカルボニルアミノシクロヘキシル)-N-[(2  
25 S)-4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール  
-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、

- (72) 1 - [1 - t-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (73) (2 S) - N - [(2 S) - 4 - メトキシ - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ブチル] - 4 - メチル - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド、
- (74) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メトキシ - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ブチル] カルボキシアミド、
- (75) 1 - [1 - モルホリノカルボニルアミノシクロヘキシル] - N - [(2 S) - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ヘキシル] カルボキシアミド、
- (76) 1 - (1 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル) - N - [(2 S) - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ヘキシル] カルボキシアミド、
- (77) 1 - [1 - (4 - ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (78) 1 - [1 - (3 - ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (79) 1 - (1 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル) - N - [1 - (5 - (2

- ジメチルアミノエチルチオ) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)  
 -4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、  
 (80) 1 - [1 - (4-ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘ  
 キシル] -N- [1 - (5 - (1-メチルエチルチオ) - 1, 3, 4-オキ  
 5 サジアゾール-2-イル) - 1-オキソ-2-ヘキシル] カルボキシアミド、  
 (81) 1 - (1-アセチルアミノシクロヘキシル) -N- [(2S) - 4-  
 メチル-1 - (5 - (1-メチルエチルチオ) - 1, 3, 4-オキサジアゾ  
 ール-2-イル) - 1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、  
 (82) 1 - [1 - (ピリジン-3-イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル]  
 10 -N- [(2S) - 4-メチル-1 - (5 - (1-メチルエチルチオ) - 1,  
 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 1-オキソ-2-ペンチル] カル  
 ボキシアミド、  
 (83) 1 - [1 - (ピリジン-4-イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル]  
 -N- [(2S) - 4-メチル-1 - (5 - (1-メチルエチルチオ) - 1,  
 15 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 1-オキソ-2-ペンチル] カル  
 ボキシアミド、  
 (84) 1 - [1 - (2-ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘ  
 キシル] -N- [4-メチル-1 - (5 - (1-メチルエチルチオ) - 1,  
 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 1-オキソ-2-ペンチル] カル  
 20 ボキシアミド、  
 (85) 1 - (1-ベンゾイルアミノシクロペンチル) -N- [(2S) - 4-  
 -メチル-1 - (5 - (1-メチルエチルチオ) - 1, 3, 4-オキサジア  
 ゾール-2-イル) - 1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、  
 (86) 1 - [1 - (4-ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ) シクロペ  
 25 ンチル] -N- [4-メチル-1 - (5 - (1-メチルエチルチオ) - 1-  
 オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 2-ペンチル] カル

ボキシアミド、

(87) 1-[1-(ピリジン-2-イルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]  
-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ))-1,  
3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カル

5 ボキシアミド、

(88) 1-[1-(4-(N-t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-  
イルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-  
-(5-(1-メチルエチルチオ))-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-  
イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、

10 (89) 1-[1-(t-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-N  
-[(2S)-4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ))-1, 3,  
4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキ  
シアミド、

(90) 1-シクロヘキシル-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-(1-  
15 -メチルエチルチオ))-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-  
オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、

(91) 1-(1-(2-ブチノイルアミノ)シクロヘキシル)-N-[(2  
S)-4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ))-1, 3, 4-オ  
キサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミ

20 ド、

(92) 1-(1-シクロヘキシル)-N-[4-メチル-1-(2-(2-  
ジメチルエチルチオ))-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1-  
オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、

(93) 1-[(1R, 2S)-2-(2-ブチノイルアミノ)シクロヘキシ  
25 ル]-N-[4-メチル-1-(2-(1-メチルエチルチオ))-1, 3,  
4-オキサジアゾール-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキ



シアミド、

- (94) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - (2 - ジメチルアミノエチル) ベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (2 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (95) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (2 - (2 - モルホリノエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 10 (96) 1 - [1 - (4 - (2 - ジメチルアミノエチル) ベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (97) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (2 - (2 - ピロリジノエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 15 (98) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [(2 S) - 1 - (2 - シクロヘキシルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 20 (99) 1 - シクロヘキシル - N - [(2 S) - 1 - (2 - シクロヘキシルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 25 (100) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [1 - (2 - (3 - ジメチルアミノプロピルチオ) - 1, 3, 4 - オキサ

ジアゾール-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、

- (101) 1-シクロヘキシル-N-[4-メチル-1-(2-(3-ジメチルアミノプロピルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1-  
5 オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、

(102) 1-(1-アミノシクロヘキシル)-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、

- (103) 1-(4-ベンゾイルアミノピペリジン-4-イル)-N-[(2S)-  
10 -4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、

(104) 1-(1-アミノシクロヘキシル)-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、

- 15 (105) 1-[(1R, 2S)-2-ベンジルアミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、

- (106) 1-[(1R, 2S)-2-ジメチルアミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(2-(1-メチルエチルチオ)-1, 3, 4-オ  
20キサジアゾール-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、

(107) 1-シクロヘキシル-N-[4-メチル-1-(2-(2-モルホリノエチルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、

- 25 (108) 1-シクロヘキシル-N-[4-メチル-1-オキソ-1-(2-(2-ピロリジノエチルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル)-

2-ペンチル] カルボキシアミド、

(109) 1-(1-ベンゾイルアミノシクロヘキシル)-N-[4-メチル-1-(2-(3-ジメチルアミノプロピルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

5 (110) 1-シクロヘキシル-N-[(2S)-4-メチル-1-(2-ベンジルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

(111) 1-(1-ベンゾイルアミノシクロヘキシル)-N-[(2S)-1-(2-シクロヘキシルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル)-

10 4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

(112) 1-(1-ベンゾイルアミノシクロヘキシル)-N-[(2S)-1-(2-ベンジルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

(113) 1-[(1R, 2S)-2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)シクロ  
15 ヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(2-(1-メチルエチルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、または

(114) 1-(1-ベンゾイルアミノシクロヘキシル)-N-[4-メチル-1-(2-(2-モルホリノエチルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミドである請求の  
20 範囲1記載の化合物、またはその非毒性塩。

13. 化合物が、

(1) (2S)-N-[(2S)-2-(4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4  
25

－メチルペンタンアミド、

- (2) (2 S)－N－[4－メチル－1－(3－メチル－2－オキソ－1, 3, 4－オキサジアゾリン－5－イル)－1－オキソ－2－ペンチル]－2－ベンジルオキシカルボニルアミノ－4－メチルペンタンアミド、
- 5 (3) (2 S)－N－[4－メチル－1－(3－(2－メチルプロピル)－2－オキソ－1, 3, 4－オキサジアゾリン－5－イル)－1－オキソ－2－ペンチル]－2－ベンジルオキシカルボニルアミノ－4－メチルペンタンアミド、
- (4) (2 S)－N－[(2 S)－4－メチル－1－(3－メトキシメチル－2－オキソ－1, 3, 4－オキサジアゾリン－5－イル)－1－オキソ－2－ペンチル]－2－ベンジルオキシカルボニルアミノ－4－メチルペンタンアミド、
- 10 (5) (2 S)－N－[(2 S)－1－(3－ブチル－2－オキソ－1, 3, 4－オキサジアゾリン－5－イル)－4－メチル－1－オキソ－2－ペンチル]－2－ベンジルオキシカルボニルアミノ－4－メチルペンタンアミド、
- 15 (6) (2 S)－N－[(2 S)－1－(3－ベンジル－2－オキソ－1, 3, 4－オキサジアゾリン－5－イル)－4－メチル－1－オキソ－2－ペンチル]－2－ベンジルオキシカルボニルアミノ－4－メチルペンタンアミド、
- (7) (2 S)－N－[(2 S)－4－メチル－1－オキソ－1－(3－プロピル－2－オキソ－1, 3, 4－オキサジアゾリン－5－イル)－2－ペンチル]－2－ベンジルオキシカルボニルアミノ－4－メチルペンタンアミド、
- 20 (8) (2 S)－N－[(2 S)－4－メチル－1－オキソ－1－(3－ペンチル－2－オキソ－1, 3, 4－オキサジアゾリン－5－イル)－2－ペンチル]－2－ベンジルオキシカルボニルアミノ－4－メチルペンタンアミド、
- 25

ド、

- (9) (2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(1-メチルエチル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチル  
5 ペンタンアミド、
- (10) (2S)-N-[(2S)-1-(3-エチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (11) (2S)-N-[(2S)-1-(3-シクロヘキシルメチル-2-  
10 オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (12) (2S)-N-[(2S)-1-(3-シクロヘキシル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-  
15 2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (13) (2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-(3-フェニルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチル  
20 ルペンタンアミド、
- (14) (2S)-N-[4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (15) (2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(3-フェネチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-

ペンチル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、

(16) (2 S) - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - (チ  
5 オフェン - 3 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン  
- 5 - イル) - 2 - ペンチル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4  
- メチルペンタンアミド、

(17) (2 S) - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - (チ  
10 オフェン - 2 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン  
- 5 - イル) - 2 - ペンチル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4  
- メチルペンタンアミド、

(18) (2 S) - N - [(2 S) - 1 - (3 - シクロプロピルメチル - 2 -  
オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 - オ  
キソ - 2 - ペンチル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチル  
ペンタンアミド、

15 (19) (2 S) - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - (ピ  
リジン - 2 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン -  
5 - イル) - 2 - ペンチル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 -  
メチルペンタンアミド、

(20) (2 S) - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - (ピ  
20 リジン - 3 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン -  
5 - イル) - 2 - ペンチル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 -  
メチルペンタンアミド、

(21) (2 S) - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - (ピ  
25 リジン - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン -  
5 - イル) - 2 - ペンチル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 -  
メチルペンタンアミド、

- (22) (2 S) - N - [(2 S) - 1 - (3 - シクロブチルメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、
- 5 (23) (2 S) - N - [(2 S) - 1 - (3 - シクロペンチルメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、
- (24) N - [4 - メチル - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] シクロヘキシルカルボキシアミド、
- 10 (25) N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] ベンジルオキシカルボキシアミド、
- 15 (26) 1 - [(1 S, 2 R) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (27) N - [4 - メチル - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] - 4 - ベンジルオキシベンズアミド、
- 20 (28) N - [4 - メチル - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] - 3 - ベンジルオキシベンズアミド、
- 25 (29) N - [4 - メチル - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル]

－ 2－ベンジルオキシベンズアミド、

- (30) 1－[(1R, 2S)－2－ベンゾイルアミノシクロヘキシル]－N  
 －[4－メチル－1－(3－(2－メチルプロピル)－2－オキソ－1, 3,  
 4－オキサジアゾリン－5－イル)－1－オキソ－2－ペンチル]カルボキ  
 5 シアミド、

(31) N－[4－メチル－1－(3－(2－メチルプロピル)－2－オキソ  
 －1, 3, 4－オキサジアゾリン－5－イル)－1－オキソ－2－ペンチル]  
 桂皮酸アミド、

- (32) 2－メチルプロポキシ－N－[4－メチル－1－(3－(2－メチル  
 10 プロピル)－2－オキソ－1, 3, 4－オキサジアゾリン－5－イル)－1  
 －オキソ－2－ペンチル]カルボキシアミド、

(33) N－[4－メチル－1－(3－(2－メチルプロピル)－2－オキソ  
 －1, 3, 4－オキサジアゾリン－5－イル)－1－オキソ－2－ペンチル]  
 ベンズアミド、

- 15 (34) N－[4－メチル－1－(3－(2－メチルプロピル)－2－オキソ  
 －1, 3, 4－オキサジアゾリン－5－イル)－1－オキソ－2－ペンチル]  
 －3－シクロペンチルプロピオン酸アミド、

- (35) N－[4－メチル－1－(3－(2－メチルプロピル)－2－オキソ  
 －1, 3, 4－オキサジアゾリン－5－イル)－1－オキソ－2－ペンチル]  
 20 ベンゼンスルホン酸アミド、

(36) 1－[(1R, 2S)－2－ベンゾイルアミノシクロヘキシル]－N  
 －[(2S)－4－メチル－1－(3－(2－メチルプロピル)－2－オキソ  
 －1, 3, 4－オキサジアゾリン－5－イル)－1－オキソ－2－ペンチル]  
 カルボキシアミド、

- 25 (37) N－[4－メチル－1－(3－(2－メチルプロピル)－2－オキソ  
 －1, 3, 4－オキサジアゾリン－5－イル)－1－オキソ－2－ペンチル]



- 2 - ベンゾイルアミノベンズアミド、  
 (38) N - [ 4 - メチル - 1 - ( 3 - ( 2 - メチルプロピル ) - 2 - オキソ  
 - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル ) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル ]  
 - 1 - [ ( 2 S ) - N - ベンゾイルピペリジン - 2 - イル ] カルボキシアミド、  
 5 (39) N - [ 4 - メチル - 2 - ( 3 - ( 2 - メチルプロピル ) - 2 - オキソ  
 - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル ) - 2 - オキソ - 2 - ペンチル ]  
 - 1 - [ ( 2 S ) - N - フェネチルピペリジン - 2 - イル ] カルボキシアミド、  
 (40) N - [ 4 - メチル - 1 - ( 3 - ( 2 - メチルプロピル ) - 2 - オキソ  
 - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル ) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル )  
 10 - 1 - [ ( 2 S ) - N - ベンジルピペリジン - 2 - イル ] カルボキシアミド、  
 (41) N - [ ( 2 S ) - 4 - メチル - 1 - ( 3 - ( 2 - メチルプロピル ) -  
 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル ) - 1 - オキソ - 2  
 - ペンチル ] - 1 - [ ( 2 S ) - N - フェナシルピペリジン - 2 - イル ] カル  
 ボキシアミド、  
 15 (42) N - [ 4 - メチル - 1 - ( 3 - ( 2 - メチルプロピル ) - 2 - オキソ  
 - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル ) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル ]  
 - 1 - [ ( 2 S ) - N - ベンジルカルボニルピペリジン - 2 - イル ] カルボキ  
 シアミド、  
 (43) N - [ ( 2 S ) - 4 - メチル - 1 - ( 3 - ( 2 - メチルプロピル ) -  
 20 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル ) - 1 - オキソ - 2  
 - ペンチル ] - 1 - [ ( 3 R ) - N - ベンゾイルピペリジン - 3 - イル ] カル  
 ボキシアミド、  
 (44) N - [ 4 - メチル - 1 - ( 3 - ( 2 - メチルプロピル ) - 2 - オキソ  
 - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル ) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル ]  
 25 - 1 - [ ( 3 R ) - N - ベンジルピペリジン - 3 - イル ] カルボキシアミド、  
 (45) N - [ ( 2 S ) - 4 - メチル - 1 - ( 3 - ( 2 - メチルプロピル ) -

2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-1-[(2S)-N-(3-フェニルプロピル)ピペリジン-2-イル]カルボキシアミド、

(46) N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-1-[(2S)-N-フェネチルピペリジン-2-イル]カルボキシアミド、

(47) N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-1-[(2S)-N-(4-フェニルブチル)ピペリジン-2-イル]カルボキシアミド、

(48) N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-1-(2-ベンジルオキシシクロヘキシル)カルボキシアミド、

(49) 1-[(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-1-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、

(50) t-ブトキシ-N-[4-メチル-1-オキソ-1-(3-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド、

(51) (2S)-2-アミノ-4-メチル-1-[3-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル]ペンタノン、

(52) 1-[(1S, 2R)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N

－ [4－メチル－1－オキソ－1－（3－（2－トリメチルシリルエトキシメチル）－2－オキソ－1， 3， 4－オキサジアゾリン－5－イル）－2－ペンチル] カルボキシアミド、

(53) 1－ [(1 S, 2 R)－2－ベンゾイルアミノシクロヘキシル]－N  
5 ー [1－（3－ヒドロキシメチル）－2－オキソ－1， 3， 4－オキサジアゾリン－5－イル）－4－メチル－1－オキソ－2－ペンチル] カルボキシアミド、

(54) 1－ [(1 S, 2 R)－2－ベンゾイルアミノシクロヘキシル]－N  
ー [(2 S)－3－メチル－1－（3－メチル－2－オキソ－1， 3， 4－オ  
10 キサジアゾリン－5－イル）－1－オキソ－2－ブチル] カルボキシアミド、

(55) 1－ [(1 S, 2 R)－2－ベンゾイルアミノシクロヘキシル]－N  
ー [(2 S)－1－（3－ブチル－2－オキソ－1， 3， 4－オキサジアゾリ  
ン－5－イル）－3－メチル－1－オキソ－2－ブチル] カルボキシアミド、

(56) 1－ [(1 S, 2 R)－2－ベンゾイルアミノシクロヘキシル]－N  
15 ー [(2 S)－1－（3－（2－メチルプロピル）－2－オキソ－1， 3， 4  
－オキサジアゾリン－5－イル）－1－オキソ－2－ヘキシル] カルボキシアミド、

(57) 1－ [(1 S, 2 R)－2－ベンゾイルアミノシクロヘキシル]－N  
ー [(2 S)－1－（3－（2－メチルプロピル）－2－オキソ－1， 3， 4  
20 ーオキサジアゾリン－5－イル）－1－オキソ－4－フェニル－2－ブチル]  
カルボキシアミド、

(58) (2 S)－N－ [(2 S)－1－（3－（2－メチルプロピル）－2  
ーオキソ－1， 3， 4－オキサジアゾリン－5－イル）－1－オキソ－2－  
ヘキシル]－2－ベンジルオキシカルボニルアミノ－4－メチルペンタンア  
25 ミド、

(59) (2 S)－N－ [(2 S)－1－（3－（2－メチルプロピル）－2

ーオキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) -1-オキソ-4-フェニル-2-ブチル] -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、

(60) 1-[(1R, 2S)-2-(4-ニトロベンゾイルアミノ)シクロ  
5 ヘキシル]-N-[4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、

(61) 1-[(1R, 2S)-2-(4-メトキシベンゾイルアミノ)シクロ  
10 ヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、

(62) 1-[(1R, 2S)-2-(ナフタレン-2-イルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチル  
15 プロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、

(63) 1-[(1R, 2S)-2-(キノキサリン-2-イルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチル  
20 プロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、

(64) 1-[(1R, 2S)-2-(4-クロロベンゾイルアミノ)シクロ  
ヘキシル]-N-[4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、

(65) 1-[(1R, 2S)-2-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イルカル  
25 ボニルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(1-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-

5-イル) - 1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

- (66) 1-[(1R, 2S)-2-(4-フルオロベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

(67) 1-[(1R, 2S)-2-(4-t-ブチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(1-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

- 10 (68) 1-[(1R, 2S)-2-(ピリジン-2-イルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

- (69) 1-[(1R, 2S)-2-(ナフタレン-1-イルメチルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

- (70) 1-[(1R, 2S)-2-(2-フルオロベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

- (71) 1-[(1R, 2S)-2-(4-フェニルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

(72) 1-[(1R, 2S)-2-(2-クロロピリジン-5-イルカルボ

ニルアミノ)シクロヘキシル] -N- [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

(73) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (2 - メチルチオピリジン - 3 - イルカル  
5 ボニルアミノ)シクロヘキシル] -N- [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

(74) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - シアノベンゾイルアミノ)シクロ  
ヘキシル] -N- [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル)  
10 - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

(75) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - ジメチルアミノベンゾイルアミノ)  
シクロヘキシル] -N- [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (3 - (2 - メチルプロ  
15 ピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

(76) [(2 S) - N - フェネチルピロリジン - 2 - イル] -N- [(2 S)  
- 4 - メチル - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3,  
4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキ  
シアミド、

(77) [(2 S) - N - (3 - フェニルプロピル)ピロリジン - 2 - イル]  
20 -N- [1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オ  
キサジアゾリン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミ  
ド、

(78) [(2 R) - N - フェネチルピロリジン - 2 - イル] -N- [(2 S)  
25 - 4 - メチル - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3,  
4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキ

シアミド、

- (79) 1-[(1R, 2S)-2-(4-ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、
- (80) [(2R)-2-フェニルアミノカルボニルピペリジノ]-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、
- 10 (81) 1-[(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロペンチル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、
- (82) 1-[(1R, 2S)-2-(4-ジメチルアミノメチル-2-フル
- 15 オロベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、
- (83) 1-[(1R, 2S)-2-(3-ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-(3-(2-メチルプロ
- 20 ピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、
- (84) 1-[(1S, 2R)-2-ベンゾイルアミノシクロペンチル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]
- 25 カルボキシアミド、
- (85) 1-[(1R, 2S)-2-(2-ジメチルアミノメチルベンゾイル

アミノ) シクロヘキシル] -N- [4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

5 (86) 1-[(1R, 2S)-2-(4-メチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] -N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

10 (87) 1-[(1R, 2S)-2-(3-メチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] -N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

15 (88) 1-[(1R, 2S)-2-(2-メチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] -N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

(89) 1-[(1R, 2S)-2-(3-クロロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] -N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

20 (90) 1-[(1R, 2S)-2-(2-クロロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] -N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

25 (91) 1-[(1R, 2S)-2-(3-フルオロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] -N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキ



ソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

(92) 1-[(1R, 2S)-2-(2-メトキシベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキ

5 ソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

(93) 1-[(1R, 2S)-2-(3-メトキシベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

10 (94) 1-[(1R, 2R)-2-ベンゾイルアミノシクロペンチル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

(95) 1-[(1S, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロペンチル]-N-  
15 -[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

(96) 1-[(1R, 2S)-2-(4-ジメチルアミノメチル-3-フルオロベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-  
20 -[(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

(97) (4-ジメチルアミノメチル)-N-[4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] ベンズアミド、

25 (98) (3-ジメチルアミノメチル)-N-[4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イ

ル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] ベンズアミド、

(99) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (2 - ジメチルアミノメチル - 4 - フル  
 オロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (3 -  
 (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5  
 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

(100) (2 - ジメチルアミノメチル) - N - [4 - メチル - 1 - (3 - (2  
 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イ  
 ル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] ベンズアミド、

(101) 2 - フェニル - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (3 - (2 - メチ  
 10 ルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) -  
 1 - オキソ - 2 - ペンチル] ベンズアミド、

(102) 1 - (1 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル) - N - [(2 S) - 4  
 - メチル - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 -  
 オキサジアゾリン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシア  
 15 ミド、

(103) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - ジメチルアミノメチルベンゾイル  
 アミノ) シクロヘキシル] - N - [1 - (3 - シクロプロピルメチル - 2 -  
 オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 - オ  
 キソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

(104) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - フルオロベンゾイルアミノ) シク  
 20 ロヘキシル] - N - [(2 S) - 1 - (3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキ  
 ソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキシ  
 - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

(105) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - クロロベンゾイルアミノ) シクロ  
 25 ヘキシル] - N - [(2 S) - 1 - (3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキシ  
 - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ -

2-ペンチル] カルボキシアミド、

(106) 1-[(1R, 2S)-2-(4-メトキシベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-1-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-

5-2-ペンチル] カルボキシアミド、

(107) 1-[(1R, 2S)-2-(4-シアノベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-1-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

10 (108) 1-[(1R, 2S)-2-(N-ベンゾイル-N-メチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-1-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

(109) 1-[(1R, 2S)-2-(N-(4-ジメチルアミノベンゾイルアミノ)シクロヘキシル)-N-[(2S)-1-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

(110) 1-[(1R, 2S)-2-(2-フルオロベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-1-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ヘキシル] カルボキシアミド、

(111) 1-[(1R, 2S)-2-(4-ジメチルアミノベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-1-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ヘキシル] カルボキシアミド、

25

(112) 1-[(1R, 2S)-2-(4-ジメチルアミノメチルベンゾイル

アミノ) シクロヘキシル] -N- [1- (3-シクロプロピルメチル-2-  
オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) -1-オキソ-2-ヘ  
キシル] カルボキシアミド、

(113) 1- [(1R, 2S) -2- (2-ジメチルアミノメチル-4-フル  
5 オロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] -N- [1- (3-シクロプロピ  
ルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) -4-  
メチル-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

(114) 1- [(1R, 2S) -2- (4-ジメチルアミノメチル-2-フル  
オロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] -N- [1- (3-シクロプロピ  
10 ルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) -4-  
メチル-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

(115) 1- [(1R, 2S) -2- (4-ジメチルアミノベンゾイルアミノ)  
シクロヘキシル] -N- [1- (3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-  
1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) -4-メチル-1-オキソ-2  
15 -ペンチル] カルボキシアミド、

(116) 1- [(1R, 2S) -2- (3-ジメチルアミノメチルベンゾイル  
アミノ) シクロヘキシル] -N- [1- (3-シクロプロピルメチル-2-  
オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) -4-メチル-1-オ  
キソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

(117) 1- [(1R, 2S) -2- (2-ジメチルアミノメチルベンゾイル  
20 アミノ) シクロヘキシル] -N- [1- (3-シクロプロピルメチル-2-  
オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) -4-メチル-1-オ  
キソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、

(118) (2S) -N- [2- (3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1,  
25 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) -2-オキソエチル] -2-ベンジ  
ルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、

- (119) (2 S) - N - [(2 S) - 1 - (3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 4 - メトキシ - 1 - オキソ - 2 - ブチル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、
- 5 (120) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [(2 S) - 1 - (3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 4 - メトキシ - 1 - オキソ - 2 - ブチル]カルボキシアミド、
- (121) (2 S) - N - [(2 S) - 1 - (3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ヘキシル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、
- 10 (122) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [(2 S) - 1 - (3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ヘキシル]カルボキシアミド、
- 15 (123) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [(2 S) - 1 - (3 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペンチル]カルボキシアミド、
- 20 (124) (2 S) - N - [(2 S) - 1 - (3 - エトキシメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、
- 25 (125) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [(2 S) - 1 - (3 - エトキシメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサ

ジアゾリン-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、

(126) (2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、

(127) 1-[(1R,2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-メトキシエチル-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、

(128) 1-[(1R,2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-1-(3-ブチル-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、

(129) 1-[(1R,2S)-2-(4-フルオロベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-1-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ヘキシル]カルボキシアミド、

(130) (2S)-N-[(2S)-3-エトキシ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-プロピル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、

(131) 1-[(1R,2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-3-エトキシ-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-プロピル]カルボキシアミド、

- (132) (2 S) - N - [1 - (3 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、
- 5 (133) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [1 - (3 - (2 - ジメチルアミノ) エチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (134) (2 S) - N - [(2 S) - 4 - メトキシ - 1 - (3 - (2 - メチル  
10 プロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ブチル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、
- (135) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メトキシ - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキ  
15 ソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ブチル] カルボキシアミド、
- (136) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [2 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサ  
ジアゾリン - 5 - イル) - 2 - オキソエチル] カルボキシアミド、
- 20 (137) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [2 - (3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサ  
ジアゾリン - 5 - イル) - 2 - オキソエチル] カルボキシアミド、
- (138) (2 S) - N - [2 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - オキソエチル] - 2 - ベ  
25 ンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、
- (139) (2 S) - N - [3 - シクロプロピル - 1 - (3 - (2 - メチルプロ

ピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プロピル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、

(140) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N  
5 - [3 - シクロプロピル - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プロピル]カルボキシアミド、

(141) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N  
10 - [(2 S) - 1 - (3 - t - ブトキシカルボニルメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペンチル]カルボキシアミド、

(142) (2 S) - N - [(2 S) - 1 - (3 - t - ブトキシカルボニルメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4  
15 - メチルペンタンアミド、

(143) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (2 - アミノピリジン - 5 - イルカルボニルアミノ)シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 1 - (3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペンチル]カルボキシアミド、

20 (144) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (2 - ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル]カルボキシアミド、

(145) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N  
25 - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - フェニル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル]カルボキシア



ミド、

(146) (2 S) - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - フェニル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミ

5 ド、

(147) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - カルボキシメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

10 (148) (2 S) - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - カルボキシメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、または

(149) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (2 - ブチノイルアミノ) シクロヘキシル]  
15 - N - [4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミドである請求の範囲 1 記載の化合物、またはその非毒性塩。

1 4. (1) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル]  
20 - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - ビス (メトキシカルボニル) メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

(2) (2 S) - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - ビス (メトキシカルボニル) メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1  
25 - オキソ - 2 - ペンチル] - 4 - メチル - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド、

- (3) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - モルホリノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 5 (4) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - ピロリジノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (5) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - モルホリノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 10 (6) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - ピロリジノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 15 (7) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (3 - モルホリノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 20 (8) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (3 - モルホリノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - (1 - メチルエチルチオ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 25 (9) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (3 - ピロリジノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - (5 - メチルチオ

- 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 1-オキソ-2-ペンチル]  
 カルボキシアミド、
- (10) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (3-ピロリジノメチルベンゾイルアミ  
 ノ) シクロヘキシル] - N - [4-メチル-1 - (5 - (1-メチルエチル  
 5 チオ) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 1-オキソ-2-ペ  
 ンチル] カルボキシアミド、
- (11) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (2-モルホリノメチルベンゾイルアミ  
 ノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4-メチル-1 - (5-メチルチオ  
 - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 1-オキソ-2-ペンチル]  
 10 カルボキシアミド、
- (12) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (3-モルホリノメチルベンゾイルアミ  
 ノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4-メチル-1 - (5 - (1-メチ  
 ルエチルチオ) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 1-オキソ  
 - 2-ペンチル] カルボキシアミド、
- 15 (13) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (2-ピロリジン-1-イルメチルベン  
 ゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4-メチル-1 - (5-メチルチ  
 オ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 1-オキソ-2-ペンチ  
 ル] カルボキシアミド、
- (14) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (2-ピロリジン-1-イルメチルベン  
 20 ゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4-メチル-1 - (5 - (1-メ  
 チルエチルチオ) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 1-オキ  
 ソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、
- (15) 1 - [1 - (4-モルホリノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシ  
 ル] - N - [(2 S) - 4-メチル-1 - (5 - (1-メチルエチルチオ) -  
 25 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 1-オキソ-2-ペンチル]  
 カルボキシアミド、

- (16) 1-(4-ベンゾイルアミノ-1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、
- 5 (17) 1-[1-(4-モルホリノメチルベンゾイルアミノ)シクロペンチル]-N-[4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド、
- (18) 1-(4-ベンゾイルアミノ-1-メトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド、
- 10 (19) 1-(4-ベンゾイルアミノ-1,1-ジメチルピペリジニウム-4-イル)-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド、
- 15 (20) 1-[(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(2-(1-メチルエチルチオ)-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、
- 20 (21) 1-[(1R,2S)-2-(4-ジメチルアミノブタ-2-イノイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-(2-(1-メチルエチルチオ)-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、
- (22) 1-[1-(4-ジメチルアミノブタ-2-イノイルアミノシクロヘキシル)]-N-[4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキ
- 25

シアミド、または

- (23) 1-[(1R, 2S)-2-(4-モルホリノブター-2-イノイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-(2-(1-メチルエチルチオ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミドである請求の範囲1記載の化合物、またはその非毒性塩。

15. (1) ピペリジノ-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、
- (2) 1-[(1R, 2S)-2-(4-ピロリジノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、
- 15 (3) 1-[(1R, 2S)-2-(4-モルホリノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、
- (4) 1-[(1R, 2S)-2-(3-モルホリノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、
- 20 (5) 1-[(1R, 2S)-2-(3-ピロリジノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、
- 25

- (6) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (2 - モルホリノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - (3 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プチル] カルボキシアミド、
- 5 (7) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - ピロリジノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 1 - (3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (8) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - モルホリノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 1 - (3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 10 (9) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (3 - ピロリジノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 1 - (3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 15 (10) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (3 - モルホリノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 1 - (3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 20 (11) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (2 - モルホリノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 1 - (3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 25 (12) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] - N - [(2 S) - 1 - (3 - ビス (メトキシカルボニル) メチル - 2 - オキソ -

- 1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、
- (13) (2S)-N-[(2S)-1-(3-ビス(メトキシカルボニル)メチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (14) 1-[(2S)-2-フェニルアミノカルボニルピペリジノ]-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、
- (15) 1-[(1R, 2S)-2-t-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキシル]-N-[(2S)-1-(3-((1R, 2S)-2-t-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキシルカルボニル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、
- (16) 1-[(1R, 2S)-2-(2-ピロリジノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、
- (17) 1-[(1R, 2S)-2-(3-ピロリジノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-1-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-4-メチル-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、
- (18) 1-[(1R, 2S)-2-(4-ジメチルアミノブタ-2-イノイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-

オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、または

- (19) 1-[(1R, 2S)-2-(4-モルホリノブタ-2-イノイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミドである請求の範囲1記載の化合物、またはその非毒性塩。

16. (1) (2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (2) 1-[(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-(5-メチルチオ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、
- (3) 1-[(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、
- (4) (2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (5) 1-[1-(4-ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1-オキソ-2-ペンチル] カルボキシアミド、
- (6) 1-[1-(4-モルホリノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1, 2,



4-オキサジアゾール-3-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、

(7) 1-[1-(ピリジン-3-イルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1,

5 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、

(8) 1-(1-モルホリノカルボニルアミノシクロヘキシル)-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、

10 ド、

(9) 1-[1-(ピリジン-4-イルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミド、または

15 (10) 1-シクロヘキシル-N-[(2S)-4-メチル-1-(5-(1-メチルエチルチオ)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1-オキソ-2-ペンチル]カルボキシアミドである請求の範囲1記載の化合物、またはその非毒性塩。

20 17. 請求の範囲1に記載の一般式(I)で示される、オキサジアゾール誘導体またはその非毒性塩を有効成分として含有する医薬組成物。

18. 請求の範囲1に記載の一般式(I)で示される、オキサジアゾール誘導体またはその非毒性塩を有効成分として含有するシステインプロテアー

25 ぜ阻害剤。

19. システインプロテアーゼがカテプシンK、カテプシンS、カテプシンL、カテプシンB、カテプシンH、カルパインまたはカスパーゼ-1である請求の範囲18に記載の阻害剤。

5 20. システインプロテアーゼがカテプシンKである請求の範囲19に記載の阻害剤。

21. システインプロテアーゼがカテプシンSである請求の範囲19に記載の阻害剤。

10

22. 請求の範囲1に記載の一般式(I)で示されるオキサジアゾール誘導体またはその非毒性塩を有効成分として含有する、炎症性疾患、アポトーシスによる疾患、免疫応答の異常による疾患、自己免疫性疾患、生体構成蛋白質の分解による疾患、ショック、循環器系異常、血液凝固系の異常、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群(AIDS)およびAIDS関連疾患(ARC)、  
15 寄生虫性疾患、神経変性性疾患、肺障害、骨吸収性疾患、内分泌亢進性疾患の予防および/または治療剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08514

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D271/10, C07D271/06, C07D413/12, C07D413/06, C07D417/12, C07D417/06, C07K5/065, C07K5/062, A61K31/4245, A61K31/4439, A61K31/498, A61K31/454, A61K31/427, A61K31/4725, A61K31/5377, A61P43/00, A61P29/00, A61P37/06, A61P7/04, A61P9/00, A61P35/00, A61P31/18, A61P33/10, A61P25/18, A61P25/00, A61P11/00, A61P3/14, A61P5/00, A61P19/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D271/10, C07D271/06, C07D413/12, C07D413/06, C07D417/12, C07D417/06, C07K5/065, C07K5/062, A61K31/4245, A61K31/4439, A61K31/498, A61K31/454, A61K31/427, A61K31/4725, A61K31/5377, A61P43/00, A61P29/00, A61P37/06, A61P7/04, A61P9/00, A61P35/00, A61P31/18, A61P33/10, A61P25/18, A61P25/00, A61P11/00, A61P3/14, A61P5/00, A61P19/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)  
REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 98/49190, A (Cortech, Inc.), 05 November, 1998 (05.11.98) & EP, 979242, A	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
13 February, 2001 (13.02.01)

Date of mailing of the international search report  
27 February, 2001 (27.02.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D271/10, C07D271/06, C07D413/12, C07D413/06, C07D417/12, C07D417/06, C07K5/065, C07K5/062, A61K31/424 5, A61K31/4439, A61K31/498, A61K31/454, A61K31/427, A61K31/4725, A61K31/5377, A61P43/00, A61P29/00, A61P37/06, A61P7 /04, A61P9/00, A61P35/00, A61P31/18, A61P33/10, A61P25/18, A61P25/00, A61P11/00, A61P3/14, A61P5/00, A61P19/10		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D271/10, C07D271/06, C07D413/12, C07D413/06, C07D417/12, C07D417/06, C07K5/065, C07K5/062, A61K31/424 5, A61K31/4439, A61K31/498, A61K31/454, A61K31/427, A61K31/4725, A61K31/5377, A61P43/00, A61P29/00, A61P37/06, A61P7 /04, A61P9/00, A61P35/00, A61P31/18, A61P33/10, A61P25/18, A61P25/00, A61P11/00, A61P3/14, A61P5/00, A61P19/10  最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN) REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 98/49190, A (Cortech, Inc.) 5. 11月. 1998 (05. 11. 98) & EP, 979242, A	1-22
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 13. 02. 01	国際調査報告の発送日 27.02.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 横尾 俊一 電話番号 03-3581-1101 内線 3490	4 P 9840 印